

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1926-1927 N° 55

Contribution à l'Etude du Traitement
de la Tuberculose Pulmonaire
par l'Hyposulfite Double d'Or
et de Sodium

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 20 Décembre 1926

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Jean ROLIN

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

né le 19 Octobre 1902, à AUTUN (Saône-et-Loire)



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

1926

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE
PULMONAIRE PAR L'HYPOSULFITE DOUBLE D'OR
ET DE SODIUM

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1926-1927 N° 56

Contribution à l'Etude du Traitement
de la Tuberculose Pulmonaire
par l'Hyposulfite Double d'Or
et de Sodium

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 20 Décembre 1926

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Jean ROLIN

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

né le 19 Octobre 1902, à AUTUN (Saône-et-Loire)



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

—
1926

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire	M. L. HUGOUNENQ.
Doyen	M. J. LEPINE.
Assesseur	M. X.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, FLORENCE (A.), ROQUE

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. BARD
Cliniques chirurgicales	PIC
Clinique obstétricale et Accouchements	TIXIER
Clinique ophtalmologique	BERARD
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	X.
Clinique neurologique et psychiatrique	ROLLET
Clinique des maladies des enfants	NICOLAS
Clinique des maladies des femmes	LEPINE (J.)
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURIQUAND
Clinique des maladies des voies urinaires	VILLARD
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie	LANNOIS
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	ROCHET
Chimie biologique et médicale	NOVE-JOSSERAND
Chimie organique et Toxicologie	CLUZET
Matière médicale et Botanique	HUGOUNENQ
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	MOREL
Anatomie	BRETIN
Histologie	GUIART
Physiologie	IATARJET
Pathologie Interne	POLICARD
Pathologie et Thérapeutiques générales	DOYON
Anatomie pathologique	COLLET
Chirurgie opératoire	CADE
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie	PAVIOT
Médecine légale	PATEL
Hygiène	ARLOING (F.)
Thérapeutique, hydrologie et climatologie	ETIENNE-MARTIN
Pharmacie,	COURMONT (P.)
	X.
	LEULIER

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe	MM. VALLAS
— — — Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN
— — — Chimie minérale	BAKRAL
— — — Urologie	GAYET

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Anatomie topographique	MM. THEVENOT (Léon)
Puériculture et hygiène de la première enfance	RHENTER
Chirurgie expérimentale	TAVERNIER
Stomatologie	TELLIER

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
GARIN	ROUBIER	DUNET	DUFOURT.
TRILLAT	FAVRE	CHALIER (André)	DUMAS.
SARVONAT	BONNET	CHALIER (Joseph)	GABRIELLE.
FLORENCE (G.)	RHENTER	NOEL	MANCEAU.
ROCHAIX	MAZEL	CHEVALIER.	MARTIN (Joseph).
CORDIER (V.)	SANTY	DEVIC.	ROCHET (Ph.)
			WERTHEIMER.

M. BAYLE, secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. ARLOING, président; GARIN, assesseur

SARVONAT et CHALIER J., agrégés.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation



A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

Comme une consolation et une
preuve de ma profonde tendresse.

A M. LE PROFESSEUR ARLOING,
Professeur de Médecine expérimentale et de Bactériologie
Chevalier de la Légion d'honneur

Nous l'assurons de notre profonde
gratitude pour le grand honneur qu'il
nous fait en acceptant la présidence
de notre thèse.

A M. LE DOCTEUR GARIN,
Professeur agrégé à la Faculté
Médecin des Hôpitaux

Dont l'accueil toujours bienveillant
nous a infiniment touché. Il a bien
voulu nous inspirer le sujet de ce tra-
vail et nous faire profiter de sa longue
expérience. Qu'il en soit ici remercié
et qu'il croie à nos sentiments de
profonde reconnaissance.

A M. LE DOCTEUR SARVONAT,
Professeur agrégé à la Faculté

Nous devons à ses recherches et à
sa compétence d'avoir pu compléter
ce travail pour lequel il nous a prodi-
gué ses conseils. Nous le prions d'ac-
cepter nos sincères et respectueux
remerciements.

A MES MAITRES
DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE DE DIJON
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE LYON
DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE
PULMONAIRE PAR L'HYPOSULFITE DOUBLE D'OR
ET DE SODIUM

INTRODUCTION

La chimiothérapie, qui avait à son actif, à la suite des travaux d'Ehrlich, de si beaux succès dans le traitement des spirilloles, était une voie logique dans laquelle devaient s'engager les chercheurs pour le traitement de la tuberculose. Ils se sont tout d'abord adressés, pour détruire le Bacille tuberculeux, à des antiseptiques dont la puissance microbicide fut suffisante, tout en laissant intacte la vitalité des tissus cellulaires. Mais toutes les substances employées se révélèrent inefficaces parce qu'elles étaient détruites avant de parvenir jusqu'aux lésions tuberculeuses.

Des essais chimiothérapiques furent tentés un peu partout, avec les substances les plus diverses. Cependant, les sels des métaux lourds, surtout ceux de cuivre et d'or, retinrent plus particulièrement l'attention. Les sels de cuivre avaient été essayés, en 1894, par Luton, qui avait remarqué la rareté de la tuberculose chez les ouvriers qui les employaient.

Plusieurs expérimentateurs (Harry J. Corper, Grysez, Von Linden) reprirent cette question, mais leurs essais cliniques ne parurent jamais très probants. Et même les travaux de ces dernières années tendaient à établir, que l'espoir d'obtenir des résultats devait être considéré comme très incertain, parce que les sels employés étaient plus dangereux pour l'organisme que pour les bacilles.

Les sels d'or retinrent encore plus particulièrement l'attention, depuis que Robert Koch, au Congrès de Médecine de 1890, eut signalé que le cyanure d'or, en solution à 1 pour 1.000.000, empêchait le développement des cultures du Bacille de Koch. Se basant sur cette expérience, des auteurs essayèrent de combattre la tuberculose avec ce sel. Ce traitement fut bientôt abandonné à cause de sa toxicité et des résultats expérimentaux de Calmette et Breton. Ceux-ci (*C. R. Société de Biologie*, 1913), montraient en effet qu'on pouvait facilement accoutumer les Bacilles de Koch à pousser en présence de quantités progressivement croissantes de sels d'or. Malgré cela, récemment, les recherches sur l'aurothérapie de la tuberculose, furent reprises en Allemagne par Feldt et Spiess. Elles aboutirent, en 1917, à la création d'un sel double de sodium en partant d'un acide organique complexe, dans lequel un atome d'or est fixé sur le noyau benzénique. Ce sel a reçu le nom de Krysolgan. Feldt, qui traite des malades depuis huit ans par l'aurothérapie, estime que l'action chimiothérapique de son produit ne serait que le résultat d'un effet catalytique, stimulant les réactions de défense de l'organisme.

C'est en reprenant les travaux de Feldt, pour essayer de combattre cette théorie de l'action catalytique qu'il jugeait fausse, que le Docteur Holger Møllgaard, professeur de physiologie à l'Ecole vétérinaire de Copenhague, après avoir essayé depuis 1920, de nombreuses combinaisons auriques, aboutit à la découverte d'un composé nouveau qu'il baptisa du nom de « Sanochrysine ». Celui-ci n'était autre que l'hypo-sulfite double d'or et de sodium découvert, il y a longtemps déjà, en 1845, par deux chimistes français, Fordos et Gelis (1), mais qui était resté sans emploi en thérapeutique. Les résultats de ses recherches expérimentales furent consignés dans un livre « *Chemotherapy of Tuberculosis* », qui parut à Copenhague, en novembre 1924. La Sanochrysine semblait devoir être le remède vraiment spécifique de la tuberculose pulmonaire, en ce qui concerne tout au moins l'infection expérimentale des Bovidés. Les résultats obtenus étaient si favorables, que les cliniciens danois employèrent immédiatement le produit pour traiter des tuberculeux pulmonaires et contrôler son efficacité en tuberculose humaine. Leurs premières recherches parurent à la suite du livre de Møllgaard.

La nouvelle de la découverte d'un nouveau médicament chimique se répandit rapidement dans le monde médical, grâce à la diffusion du livre de Møllgaard et à la propagande que l'auteur et ses collaborateurs firent un peu partout pour leur méthode. Des commissions scientifiques furent nommées en France, en Allemagne, en Angleterre : elles devaient essayer la Sano-

(1) *Annales de physique et chimie*, 1845.

chrysine sur les tuberculeux pulmonaires et contrôler les résultats des auteurs danois.

A Lyon, on essaya, dans divers services d'hôpital ou de sanatorium, un hyposulfite double d'or et de sodium fabriqué au Laboratoire des Usines du Rhône, sous la direction de M. le Docteur Sarvonat, et dont la composition fut reconnue identique à celle de la Sanochrysine du Professeur Möllgaard.

C'est l'étude expérimentale et clinique de ce produit que M. le Docteur Ch. Garin nous a proposé comme sujet de ce travail.

Nous l'avons divisé en deux parties :

La première comprendra l'étude expérimentale. C'est un exposé des travaux de Möllgaard et des recherches faites sur ce médicament, depuis son introduction en thérapeutique.

La seconde sera consacrée à l'étude clinique de l'hyposulfite double d'or et de sodium, qui a été employé avec une posologie nouvelle par M. le Docteur Ch. Garin et aux résultats que nous avons obtenus.

PREMIÈRE PARTIE

Etude chimique et expérimentale de l'hyposulfite double d'or et de sodium

CHAPITRE PREMIER

L'hyposulfite double d'or et de sodium

Nous nous proposons de résumer, suivant Møllgaard, les propriétés physiques et chimiques du médicament introduit par lui en thérapeutique, d'étudier ensuite sa toxicité, son mode d'élimination et sa répartition dans l'organisme.

I. — Ses propriétés physiques et chimiques

Avant de faire cette étude, il faut rappeler les conditions que doit remplir, d'après Møllgaard, un sel

d'un métal lourd susceptible d'être employé avec succès dans la thérapeutique de la tuberculose.

La première, c'est que le médicament soit assez soluble dans l'eau, pour que son introduction dans l'organisme soit facilitée.

La seconde : c'est que le métal — l'or, dans le cas particulier — soit dissimulé dans un groupe chimique complexe et stable de telle sorte que, en solution aqueuse, la concentration en ions métal soit nulle.

Il est nécessaire de fournir ici quelques éclaircissements. On sait que, en solution aqueuse, les sels métalliques se dissocient en leurs éléments constitutants nommés ions qui sont, suivant leur charge électrique, positifs ou négatifs. Dans un composé renfermant des métaux lourds, l'ion métallique positif et libre en solution aqueuse, exerce une action toxique. Il faut essayer de réduire au minimum cette action toxique.

Pour cela, il faut s'adresser à un corps dans lequel le métal soit dissimulé dans un groupe chimique et échappe ainsi à l'ionisation.

De plus, — troisième condition — ce sel doit pouvoir se décomposer dans l'organisme sans formation d'autres corps toxiques et sans libération d'ions métalliques, ce qui se comprend aisément.

Tout ceci a pour but de rendre inexistante l'action toxique sur les cellules de l'organisme mais, si l'on veut avoir un composé chimique susceptible d'agir sur le Bacille de Koch, deux difficultés surgissent qui tiennent, l'une à la constitution particulière du Bacille, l'autre à la nature même des lésions qu'il produit. Les Bacilles de Koch sont pourvus, en effet, d'u-

ne enveloppe cireuse, dont la teneur en acides gras et en lipoides est très élevée et qui les rend imperméables à presque toutes les substances chimiques. D'autre part, les lésions tuberculeuses constituées sont, pour ainsi dire, avasculaires : elles s'isolent de plus en plus, au fur et à mesure de leur développement, de l'organisme qui leur sert d'hôte ; elles ne reçoivent d'apports nouveaux que par voie d'osmose. Ces deux ordres de faits expliquent que les agents bactéricides ne parviennent que lentement au niveau du bacille, et que l'organisme a le temps de les décomposer avant que leur influence ait pu se faire sentir. Il faut donc chercher à obtenir — quatrième condition — une substance dont les ions soient à « cheminement rapide ». Enfin — cinquième condition — il faut que le groupe chimique complexe se fixe sur le Bacille et rende perméable à l'or son enveloppe cireuse.

Ces conditions étant posées, étudions les propriétés de l'hyposulfite double d'or et de sodium.

C'est une substance, solide, blanche comme de la neige, qui cristallise en longues aiguilles ; elle est soluble dans son poids d'eau ; elle est insoluble dans l'alcool et l'éther. Sa solution aqueuse est presque neutre.

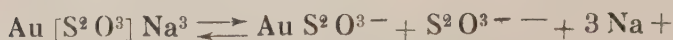
Sa composition centésimale est la suivante :

Au	37,4
S	24,4
Na	13,1
O	18,3
H ² O	6,8

La formule brute est donc : $[S^2 O^3]^2 Au Na^3. 2H^2O$.
Sa formule de constitution, résultant de la mesure de la conductibilité électrique, semble être la suivante :



de telle sorte que, en solution diluée, elle se dissocie suivant la formule suivante :



L'agent actif de ce composé est l'ion monovalent, chargé négativement, $Au S^2 O^3$.

Møllgaard lui attribue la constitution suivante :



L'or est lié à l'oxygène sous une forme trivalente, la liaison avec le groupe suivant se fait par l'atome de soufre négatif et bivalent.

L'hyposulfite double d'or et de sodium diffuse à travers les membranes animales avec une vitesse qui correspond à 75 % environ de celle avec laquelle diffuse l'ion I, ce qui est considérable.

L'ion complexe $Au S^2O^3$ est stable en présence du sulfate de fer, de l'anhydride sulfureux, du chlorure d'étain. L'iodure de potassium ne le décompose pas, même à 100°.

Les solutions aqueuses stérilisées à 130°, et placées dans l'obscurité se conservent très longtemps, mais à la lumière elles se décomposent très rapidement. L'hyposulfite d'or, en solution alcaline, est décompo-

sé par l'eau oxygénée : il se forme de l'or et du sulfate de soude.

Ce sel n'altère pas les matières protéiques : une dissolution à 1 % dans du sérum peut être conservée à 40° pendant 24 heures, sans qu'aucune altération se produise.

Ce qu'il faut retenir de ces propriétés physiques et chimiques et ce sur quoi Møllgaard a insisté, c'est :

1° *La facile solubilité du sel;*

2° *Sa grande diffusibilité ;*

3° *La présence de l'or, métal toxique, dans un groupe chimique qui semble stable. L'ion $\text{Au S}_2\text{O}_3$ ne libère pas son or sous l'influence des substances qui décomposent les sels d'or simples. L'hyposulfite double d'or et de sodium n'est donc pas un sel d'or au sens physicochimique du mot, c'est un véritable complexe chimique dans lequel l'or disparaît.*

II. — Sa toxicité

1° Møllgaard a fourni le tableau des « plus hautes doses qui peuvent être supportées sans apparition de signes cliniques morbides » chez les animaux en expérience, en faisant remarquer que d'assez longs intervalles ont été laissés entre les injections.

On peut les résumer ainsi (les doses valent pour un kilogramme de poids corporel) :

Souris : voie sous-cutanée.....	0,10 à 0,15
Cobayes : voie sous-cutanée et intraveineuse	0,03 à 0,04

Lapins : voie intraveineuse	0,06 à 0,10
Chèvres : —	0,03
Veaux : —	0,06
Singes : voie intrapéritonéale	0,05 à 0,07

Il fixa, pour les animaux traités, la dose thérapeutique à 0,01 ou 0,02 par kilogramme. Avec ces doses qu'il a pu élever jusqu'à 0,04 et même 0,06, il n'a obtenu aucune modification en ce qui concerne :

1. La quantité de globules rouges et la teneur du sang en hémoglobine ;
2. L'état de la circulation artérielle et veineuse ;
3. La température ;
4. Les fonctions hépatiques et intestinales ;
5. Les fonctions rénales.

Si l'on donne d'emblée 0,02 ou 0,03 par kilog, on peut constater une légère albuminurie sans cylindurie. D'ailleurs, si l'on augmente progressivement les doses de 0,01 à 0,06, en laissant un intervalle suffisant entre les injections, l'albuminurie n'apparaît pas.

2° Feldt donne les chiffres suivants pour le lapin :

Dose mortelle	0 gr. 075	voie intraveineuse par kilogramme.
Dose supportée	0 gr. 05	
Dose thérapeutique ..	0 gr. 02	

3° MM. Calmette, Nègre et Boquet ont toujours vu la mort survenir chez des cobayes qui avaient reçu 0,45 mais par voie buccale.

4° MM. Fernbach et Rullier considèrent la dose de 0,05 par kilog, en injection sous-cutanée, comme inoffensive pour le cobaye.

A partir de 0,085, la mort est habituelle.

5° Des expériences ont été faites aux Usines du Rhône, avec l'hyposulfite d'or préparé dans leurs laboratoires.

Trois lapins ont reçu, entre le 6 novembre 1925 et le 16 janvier 1926, une injection intraveineuse bihebdomadaire de 0,005, puis de 0,01, et enfin de 0,02 par kilog, en sorte que la dose totale injectée a été pour le premier de 1 gr. 25 ; pour le second de 1 gr. 60; pour le troisième de 1 gr. 20. Pour chacun on a recherché l'albumine et fait le dosage d'urée du sang.

Les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous :

	lapin n° 1	lapin n° 2	lapin n° 3
Albumine dans les urines			
avant le traitement	0	0	0
5 Décembre	+	traces	traces
21 Décembre	+	traces	traces
6 Janvier	+	traces	0
Urée du sang			
(en gr. o/100)			
avant le traitement	0.10	0.17	0.13
6 Janvier	0.22	0.35	0.13

Tous les lapins ont donc présenté de l'albumine pendant la durée de l'expérience et la teneur du sang en urée s'est trouvée fortement augmentée dans deux cas. On peut donc conclure, que l'hyposulfite d'or exerce à la longue, une action nocive sur les reins de l'animal sain, même lorsqu'on ne dépasse pas les doses thérapeutiques indiquées par Møllgaard.

III. — Son élimination

Møllgaard n'a étudié que très sommairement cette question du mode d'élimination. Cependant, nous verrons qu'elle est très importante.

Elle a été reprise par Swend Lomholt (1), Hansborg et Frandsen. Le premier l'a envisagée chez le lapin et l'homme sain; les deux derniers chez des tuberculeux pulmonaires traités par l'hyposulfite d'or.

Que devient le médicament une fois injecté dans le sang ? Il en disparaît très rapidement (Hansborg) ; après une injection de 1 gr. = 374 mmgr. d'or, 164 mmgr. ont disparu au bout de 10 minutes ; après 24 heures, on n'en retrouve que 80 mmgr., c'est-à-dire qu'après ce temps, 80 % environ ont disparu du sang.

On en retrouve peu de temps après l'injection dans les excréta : fèces, urines. On peut même en déceler des traces dans les crachats, les épanchements pleuraux. Quantitativement, on peut le doser dans les urines et dans les fèces : les reins et l'intestin étant les deux voies d'élimination principales. L'importance respective de ces deux émonctoires est très différente : tandis que le rein élimine environ 75 à 85 % d'or, on n'en trouve dans les fèces que dans la proportion de 15 à 25 % (Frandsen-Hansborg).

Mais si on dose, pendant les 24 heures qui suivent une injection de 1 gramme, l'or éliminé par les uri-

(1) C. R. Académie des Sciences, 23 novembre 1925, p. 821.

nes et les fèces, on est surpris de n'y trouver que 4 % environ de l'or total injecté.

Dans les jours qui suivent, l'élimination se maintient à ce taux, puis, au bout de 8 jours, elle tombe presque à rien : 1 ou 2 milligrammes. Si on fait le bilan, une fois le traitement fini, de l'or éliminé, on ne trouve, en moyenne (chez 12 malades de Frandsen) que 33 % de l'or total injecté. Tout le reste, soit 60 à 65 %, a donc été retenu dans l'organisme.

Après une seule injection de 1 gramme (Hansborg), un patient n'avait éliminé que le tiers de l'or injecté, après 45 jours. Bien plus, on retrouve dans les urines et dans les fèces de l'or 8 mois et demi après la fin d'un traitement complet. Le fait le plus important, c'est donc cette lenteur de l'élimination qui se fait à petites quantités pendant des mois. Le sel d'or semble donc perdre rapidement les caractères de diffusion que lui attribuait Møllgaard. La molécule primitive une fois dissociée, l'or doit s'engager dans une combinaison nouvelle qui s'élimine lentement. Il se comporte de la même façon qu'un métal lourd (Lomholt, Hansborg).

IV. — Répartition dans l'organisme de l'or non éliminé

Que deviennent les 60 % de l'or qui ne sont pas éliminés ?

Hansborg et Lomholt, ont examiné les organes d'animaux sains, et y ont dosé l'or ; le premier a

fait porter aussi ses recherches sur les organes de 5 malades, décédés pendant ou après le traitement par l'hyposulfite d'or. On trouve de l'or partout, dans les poumons, le foie, les reins, la rate, l'intestin, les muscles, la peau, mais non en quantités équivalentes. L'or se fixe électivement sur certains viscères, en particulier le foie, la rate et les reins.

D'après Hansborg, si la mort survient précocement, ce sont les reins qui en contiennent la plus grande partie ; si elle survient un mois après la dernière injection, on en trouve surtout dans le foie et la rate.

M. le Docteur Sarvonnat, a recherché sur des animaux non tuberculisés cette répartition de l'or.

Les trois lapins, dont nous avons rapporté les accidents rénaux, furent sacrifiés après avoir reçu respectivement 1 gr. 25; 1 gr. 60; 1 gr. 20 d'hyposulfite d'or, en l'espace de 70 jours.

Trois cobayes reçurent dans les mêmes conditions rapportées plus haut (mais en injection intramusculaire), le premier, 0 gr. 30 ; le second, 0 gr. 45 ; le troisième, 0 gr. 228 d'hyposulfite double d'or et de sodium, des Usines du Rhône, et furent sacrifiés.

Prélevant leurs organes, on a recherché la teneur en or respective du foie, des reins, des poumons, des muscles. Le dosage a été effectué suivant la technique de Halsberg, décrite dans *Schweizerische Apothekerzeitung*, du 28 novembre 1925.

	LAPIN N° 1	LAPIN N° 2	LAPIN N° 3	COBAYE N° 1	COBAYE N° 2	COBAYE N° 3
Poids à la mort en gr.	1650	2000	2500	470	700	360
Or total injecté (37 % de la quantité d'hyposulfite) (en mmgr.)	460	610	470	110	170	86
Foie { poids en gr.	54	61	83	20,9	27,60	26,30
or en mmgr. % . . .	16,4	19	4,4	3,2	9,4	5,3
or total (en mmgr.)	8,856	11,6	3,66	0,67	2,6	1,4
Rein { poids en gr.	46	16,5	16	6,05	6,60	4,70
or en mmgr. % . . .	440	290	75	13	7,9	9,5
or total (en mmgr.)	70	47,85	12	0,786	0,521	0,456
Poumons { poids en gr.	8	9,40	29	3,2	5,2	4,2
or en mmgr. % . . .	25	43	36	3	1,2	1,3
or total (en mmgr.)	2	4,04	10,45	0,096	0,0325	0,0540
Muscles { prise	21	21	20	32,70	23,4	21,3
or en mmgr. % . . .	19	14	2,1	1	2,4	5,1
or total (en mmgr.)	4	3	0,42	0,327	0,561	1,34

Le tableau ci-joint résume les résultats qui ont été obtenus.

On se rend compte à sa lecture que l'or se retrouve dans tous les organes, mais principalement au niveau des reins. En particulier chez deux lapins qui avaient d'ailleurs été sacrifiés, le premier immédiatement après la dernière injection, le second 7 jours après, on a trouvé les chiffres considérables de 440 mmgr. et 290 mmgr. pour 100 gr. de substance rénale.

Or, si l'on se rapporte au tableau précédent (I) nous voyons que ces deux animaux ont présenté de l'albuminurie pendant la durée de l'expérience, ainsi qu'une augmentation du taux de l'urée sanguine. Chez le troisième lapin, au contraire, qui n'a eu que des traces d'albumine, et dont le taux de l'urée sanguine est resté invariable, on n'a trouvé que 75 mmgr. d'or.

De plus, nous avons fait faire l'examen histologique du foie et des reins des deux premiers lapins et des deux premiers cobayes par M. le Docteur Noël, agrégé d'histologie. Celui-ci n'a pas trouvé de lésions histologiques au niveau du foie, mais dans les reins « on note la présence de tubes sidérophiles, à parois diffusément hémateifiées, qui correspondent à des segments de Schweigersedel contenant des éléments en voie de désintégration ; dans l'épithélium des branches ascendantes et descendantes de Henle, dans les tubes de Bellini, le tissu interstitiel, on trouve des amas granuleux jaunes verdâtres parsemés de quelques granulations biréfringentes — très nombreux cylindres — lésions discrètes des différents segments des tubuli. » (lapin n° 1). Les reins de l'autre lapin et des cobayes présentaient des lésions identiques, mais beaucoup moins accusées. Les amas granuleux furent trouvés moins abondants. En résumé : lésions de néphrite épithéliale et présence d'amas granuleux qui pourraient être une combinaison d'or injecté.

Il semble donc qu'on doit admettre une relation entre l'accumulation de l'or au niveau des reins, les troubles fonctionnels et les lésions histologiques de

cet organe. En effet, ce sont chez les animaux dont le rein contenait la plus grande quantité d'or (lapins n° 1 et n° 2) qu'ont été observés les troubles fonctionnels les plus marqués et les lésions histologiques les plus accusées.

On peut donc conclure que l'hyposulfite d'or employé pendant longtemps sans dépasser les doses thérapeutiques de Möllgaard (0,01 - 0,02) détermine des lésions rénales graves chez l'animal sain. On devra donc, en pratique, réduire considérablement ces doses pour éviter ces accidents.

CHAPITRE II

L'action de l'hyposulfite double d'or et de sodium sur le bacille et l'organisme tuberculeux

Les recherches de Møllgaard, poursuivies pendant 4 ans, semblaient prouver que la Sanochrysine se comportait vis-à-vis du Bacille de Koch comme un substance hautement bactéricide : nous les résumerons tout d'abord. Mais les savants français et étrangers, qui reprirent la question, n'aboutirent pas aux mêmes conclusions que le savant danois : nous examinerons ensuite les faits expérimentaux qu'ils apportent.

I. — Les travaux et les théories de Møllgaard

La Sanochrysine répondait aux desiderata physiques et chimiques posés à priori par Møllgaard. Celui-ci démontra tout d'abord son action bactéricide *in vi-*

tro. Elle paraît considérable. Le développement des cultures en bouillon glycérimé du Bacille de Koch (bacille bovin) est empêché ou retardé avec des doses excessivement faibles (1 p. 100.000 ; 1 p. 1.000.000).

Les Bacilles perdent leur acido-résistance et subissent des modifications morphologiques : celles-ci sont maxima à la concentration de 0,6 à 1,3 pour 1.000. Cependant, dans ces conditions, la Sanochrysine ne détruit pas complètement le pouvoir pathogène de cultures en bouillon glycérimé, parce que les voiles sont trop épais et qu'il reste des éléments microbiens non atteints par le sel d'or.

Ainsi le médicament atteint le bacille et pénètre son enveloppe de substances grasses. L'expérimentation décida si la Sanochrysine avait véritablement un pouvoir thérapeutique sur l'animal tuberculeux :

Des cobayes furent infectés par des doses croissantes de Bacille bovin, en même temps qu'ils étaient traités par la Sanochrysine ; des cobayes témoins reçurent les mêmes doses infectantes. Tous ces animaux furent sacrifiés. Tous les témoins présentaient des lésions de tuberculose généralisée, tous les animaux traités paraissaient absolument sains.

Jusqu'à ce moment, Møllgaard, dans les conditions où il s'était placé, avait démontré que la Sanochrysine était capable de détruire *in vivo* le Bacille de Koch. Mais certains faits observés parurent lui fournir une nouvelle preuve qu'il s'agissait bien d'une véritable action bactériolytique.

L'on sait (d'après les travaux d'un grand nombre d'auteurs, en particulier Strauss et Gamaleia, Cal-

mette et Breton) que les organismes sains et tuberculeux ne réagissent pas de la même façon à l'injection des Bacilles tués et de leurs toxines.

Les corps bacillaires tués, introduits dans un organisme sain déterminent un abcès au point d'injection (voie sous-cutanée) ou la formation de tubercules caséeux dans la plupart des viscères (voie intraveineuse). Mais il est nécessaire d'employer des doses considérables de bacilles (environ 1 mmgr. par kilog).

Au contraire, les sujets tuberculisés, ayant des lésions en évolution, sont beaucoup plus sensibles. Il faut, en effet, des doses infiniment petites de tuberculine pour produire des accidents graves.

Ces notions rappelées, si la Sanochrysine exerce véritablement une action bactériolytique, elle doit mettre en liberté des produits toxiques qui diffuseront dans l'organisme. Il doit donc se produire, à priori, chez des animaux sensibilisés, puisque tuberculeux, les mêmes réactions que l'on observerait, si on leur injectait directement des produits toxiques tuberculeux. On déclanchera donc par la seule injection du médicament une véritable toxhémie qui se traduira, suivant les animaux en expérience, par des accidents plus ou moins graves. L'auteur apporte, à l'appui de son hypothèse, deux catégories de faits expérimentaux :

a) L'injection de tuberculine (0 gr. 5) tue le cobaye tuberculeux en 6 à 30 heures, si l'on fait cette injection 4 semaines après l'infection expérimentale (expérience de R. Koch). A l'autopsie, on trouve des lésions congestives entourant les foyers tuberculeux (*Herdreaktionen*). Or, si l'on injecte de l'hyposulfite d'or,

à la dose de 0,02 (inoffensive pour le cobaye sain) à des cobayes infectés 45 jours auparavant, tous meurent entre 16 et 48 heures, et l'on trouve chez eux les mêmes lésions que chez les cobayes tuberculinisés.

b) Chez le cobaye, très sensible aux toxines tuberculeuses, les accidents évoluaient si rapidement qu'on ne pouvait analyser leur marche.

Møllgaard essaya de vérifier son hypothèse sur de grands animaux (singes, bovidés). Des accidents graves, mortels même, auxquels il a donné le nom de tuberculine shock, par analogie avec ce qui se passe chez l'animal tuberculeux, se produisent, avec des doses qui laissent les animaux sains insensibles.

Voici quelle est leur physionomie clinique :

L'albuminurie est souvent la première manifestation : elle est de quantité variable. Si on laisse se développer les accidents, des cylindres apparaissent dans les urines. On trouve à l'autopsie des lésions de l'épithélium rénal. En même temps, se manifeste une action toxique sur le myocarde : bruits assourdis, arythmie, chute de la tension artérielle. Des signes d'œdème pulmonaire apparaissent : dyspnée, cyanose, râles fins disséminés, accompagnés d'une chute brusque de la température qui peut atteindre en 10 ou 12 heures 3 à 4°. La mort survient dans cet état.

A ces doses dites thérapeutiques, la Sanochrysine n'est donc utilisable qu'avec d'extrêmes précautions. Mais n'existe-t-il pas un moyen d'empêcher ces accidents, puisqu'ils paraissent de nature spécifique ? Un fait d'observation rapporté par l'auteur permet de l'espérer.

Le shock se produit électivement parmi deux groupes d'animaux :

1° *Chez ceux inoculés au laboratoire dans les 3 semaines qui suivent la primo infection.*

2° *Chez les animaux spontanément atteints de tuberculose, dans les quelques semaines qui précèdent la mort.*

Or, c'est à ce moment que les anticorps tuberculeux sont en plus faible quantité dans le sang. On peut donc supposer que la sensibilité de l'organisme vient de cette carence en anticorps. Si cela est vrai, les animaux atteints de tuberculose chronique, dont le sang est riche en anticorps, doivent être naturellement immunisés contre le shock et leur sérum injecté aux animaux shockés, doit guérir les accidents. C'est ce que l'expérience semble confirmer.

Ainsi il suffira :

soit pour prévenir un shock menaçant

soit pour guérir un shock confirmé

d'injecter du sérum d'animaux immunisés, naturellement ou artificiellement. Madsen prépara pour Møllgaard un tel sérum en injectant, à des veaux, puis à des chevaux, alternativement, des bacilles tués et de la tuberculine.

Il titrait son pouvoir antitoxique par son aptitude à guérir le shock sanochrysien chez des veaux, la disparition de l'albuminurie servant de critérium.

Ainsi l'on peut résumer la théorie de Møllgaard :

1° *Action hautement bactéricide in vitro et in vivo de la Sanochrysine.*

2° *Mise en liberté de toxines bacillaires.*

3° *Production d'accidents graves dans l'organisme tuberculeux, analogues à ceux provoqués par l'injection de toxines spécifiques.*

4° *Prévention ou guérison de ces accidents par un sérum antitoxique.*

Mais le médicament, même chez les animaux immunisés contre le shock peut produire d'autres accidents moins graves. Ceux-ci seraient dûs, d'après Møllgaard à l'action d'autres toxines bacillaires qui, n'ayant point de propriétés antigéniques ne suscitent pas la production d'anticorps.

Ce sont des exanthèmes rarement observés chez les animaux, un amaigrissement considérable au début du traitement, de la diarrhée (chez les animaux présentant des lésions intestinales) et enfin, plus importantes, des élévations de température. Celles-ci surviennent immédiatement après l'injection, elles sont de 2 à 3° et d'autant plus intenses que l'animal est plus atteint. Dès que l'état s'améliore, tous ces symptômes disparaissent. Les réactions de température s'atténuent, surviennent beaucoup plus tardivement, puis finissent par disparaître elles aussi.

Møllgaard expérimenta sa nouvelle méthode (auro-sérothérapie combinées) sur une quantité considérable d'animaux (Singes, Chèvres, Bovidés). Il employa des cultures de Bacille bovin, de virulence variable, mais rigoureusement vérifiées.

Alors que les animaux de contrôle meurent tous avec des lésions tuberculeuses aiguës dans des délais rapides, les animaux traités ont supporté parfaite-

ment le médicament, grâce au sérum et n'ont pas succombé à l'infection tuberculeuse. Sacrifiés après un temps variable, la plupart présentaient des lésions tuberculeuses d'ailleurs peu importantes. Ces lésions étaient ou calcifiées, ou entourées par du tissu fibreux, et les bacilles qu'elles contenaient étaient granuleux et en voie de disparition.

En somme, et nous citons Møllgaard « la Sanochrysin-sérumthérapie combinée est en mesure de sauver la vie d'animaux qui sont atteints de pneumonie tuberculeuse et même de tuberculose miliaire, et de les conduire à un état de guérison clinique ».

II. -- Les recherches ultérieures

Les idées de Møllgaard pour si originales qu'elles soient et pour si bien établies qu'elles paraissent être après des recherches si rigoureuses n'en devaient pas moins être soumises à un contrôle sérieux, avant de prendre place au milieu des acquisitions scientifiques indiscutées. C'est que jusqu'ici toutes les médications prétendues spécifiques de la tuberculose, n'avaient pas fait leurs preuves. La méthode de Møllgaard, cependant, méritait attention, puisqu'elle était basée sur une expérimentation de quatre années consécutives.

Néanmoins, les savants français ou étrangers qui vérifièrent les expériences du savant danois, n'aboutirent pas aux mêmes conclusions. Leurs travaux ne semblent pas confirmer l'action spécifique de l'hypo-sulfite d'or sur le Bacille de Koch.

Nous envisagerons successivement :

Ceux qui concernent :

- 1° Les propriétés bactéricides de l'hyposulfite d'or.
- 2° La théorie du shock et le sérum antitoxique.

1. — *Les propriétés bactéricides de l'hyposulfite d'or*

1° IN VITRO

A) L'action empêchante du sel sur le développement des cultures n'est pas aussi élevée que l'avait annoncée Møllgaard.

Le Professeur Calmette a employé deux souches de Bacilles tuberculeux, l'une humaine, l'autre bovine. L'hyposulfite d'or, mis en contact pendant 5 et même 30 h., en solution à 2 % avec 0,20 ctg. de Bacilles, n'a pas empêché le développement ultérieur de leurs cultures, sur milieu de choix ; à la concentration de 1 pour 1.000 en contact pendant 5 semaines, il empêche le développement des cultures, mais à 1 pour 10.000 le Bacille pousse en culture assez mince il est vrai.

Les Professeurs Arloing et Thévenot ont étudié son action sur un bacille tuberculeux humain, poussant en cultures homogènes, ordinairement très sensible à l'action des antiseptiques.

Le milieu employé était le bouillon glyciné auquel étaient ajoutées des doses variables d'hyposulfite d'or.

Voici leurs résultats :

	$\frac{1}{100}$	$\frac{1}{200}$	$\frac{1}{500}$	$\frac{1}{1.000}$	à $\frac{1}{10.000}$	$\frac{1}{100.000}$
1 ^{re} génération						
culture	nulle	très pauvre		un peu moins riche que les témoins	identique aux témoins	
2 ^e génération						
culture		nulle	très pauvre	un peu moins riche que les témoins		
3 ^e génération						
culture			à peu près nulle	un peu moins riche que les témoins		

Ces auteurs en laissant pendant 24 h. des bacilles homogènes en contact avec des solutions d'hyposulfite d'or ont observé, au taux de 0,6 0/00 un assez grand nombre de bacilles granuleux ou terminés par des extrémités un peu renflées et plus colorées que celles des bacilles normaux; l'acidorésistance était un peu diminuée.

Bang a vu les cultures pousser en présence d'hyposulfite à la concentration de 1 pour 3.200,

Sweany et Wasick trouvent à peu près les mêmes chiffres que Møllgaard pour les cultures sur gélose et en bouillon.

Mais une souche humaine, mise en contact pendant 24 h. avec la Sanochrysine à 1/2.000 et réensemencée sur milieu de Petroff donne des cultures abondantes.

B) L'hyposulfite d'or ne semble pas modifier la virulence des Bacilles.

Une tuberculose typique se produit chez les cobayes inoculés avec des Bacilles mis en contact pendant 24 h. avec une solution à 1 pour 1.000 (Calmette).

On obtient chez le cobaye des lésions tuberculeuses en leur injectant des Bacilles traités pendant 3 mois par l'hyposulfite à la concentration de 1 pour 2.000, mais il est impossible de dire si les Bacilles sont morts ou vivants (Sweany et Wasick).

2° IN VIVO

Dans les essais de prévention ou de guérison de la tuberculose expérimentale des Rongeurs, différents auteurs n'ont obtenu aucun résultat.

Le Professeur Calmette a traité des lapins, infectés depuis peu, avec des doses élevées d'hyposulfite d'or. La mort est survenue aussi rapidement que chez les témoins.

M. Rist a traité 20 cobayes, inoculés avec des Bacilles humains. 10 avaient été conservés comme témoins. Alors que 13 cobayes traités mouraient en 10 jours, 2 témoins seulement succombaient pendant le même temps.

Le Professeur Oluf Bang a varié ses expériences en modifiant la virulence des Bacilles injectés, en employant soit des cultures de Bacilles bovin, soit des Bacilles humains, en injectant le médicament avant ou après l'infection expérimentale : les animaux traités meurent plus vite que les témoins.

II. — Le shock tuberculinique et le sérum antitoxique

Mollgaard n'avait pas seulement attribué à son médicament un pouvoir bactéricide élevé qui permettait

d'espérer la stérilisation complète des lésions tuberculeuses. L'hyposulfite d'or devait de plus exercer une véritable bactériolyse. Celle-ci libérait des toxines spécifiques déterminant, chez les animaux traités, des accidents graves que l'auteur avait assimilés à ceux qui se produisent lors d'une injection de tuberculine dans un organisme sensibilisé.

Sur quels faits repose cette hypothèse ?

1° *Chez le cobaye tuberculisé la mort se produit avec des doses d'hyposulfite d'or inoffensives pour le cobaye sain;*

2° *Chez les animaux de laboratoire on constate les mêmes lésions que celles qu'on observe avec les injections de tuberculine;*

3° *Il s'agit bien d'un shock tuberculinique parce qu'un sérum riche en anticorps spécifiques injecté au moment des accidents suffit à les juguler.*

Il faut remarquer tout d'abord que l'action bactériolytique, qui est à la base de toute la théorie, n'a pas été constatée *in vitro* par le Professeur Calmette : des bacilles de Koch ont été mis en contact avec une solution concentrée du sel pendant 3 h. 1/4. On a injecté ensuite les Bacilles centrifugés, à des lapins qui meurent avec des lésions tuberculeuses typiques; ceux qui reçoivent le liquide de centrifugation restent indemnes ou meurent sans lésions.

Des expériences de contrôle semblent infirmer l'analogie avancée par le savant danois entre le shock sanochrysien et le shock tuberculinique vrai.

1° La différence entre les doses mortelles n'est pas aussi considérable que le dit Mollgaard (rapport de

1 à 10). En effet, par voie buccale la mort se produit chez le cobaye sain avec 0 gr. 40, chez le cobaye tuberculeux avec 0 gr. 32 (Calmette). Par voie sous-cutanée (MM. Fernbach et Rullier), 5 centigrammes entraînent toujours la mort du cobaye tuberculisé, mais il ne faut que 0 gr. 085 pour tuer un cobaye sain et parfois la même dose de 0 gr. 05 est suffisante.

2° Les lésions constatées après la mort ne diffèrent pas sensiblement chez les animaux sains et tuberculeux (Fernbach et Rullier). Les animaux sains présentent « une forte hyperhémie au niveau des ganglions et du tissu périganglionnaire, une congestion intense du foie, de la rate et de l'intestin grêle, parfois des poumons; et au point d'injection de larges suffusions sanguines et même une véritable escarre ». Chez les cobayes tuberculeux, « nous avons constaté, mais avec de grandes différences individuelles, qui ne paraissent nullement en rapport avec les lésions tuberculeuses, des phénomènes d'hyperhémie au niveau des ganglions et des signes évidents de congestion du côté des viscères ». Et les auteurs se demandent si les symptômes observés, pour qui connaît l'extrême sensibilité de l'organisme tuberculeux à tous les poisons, ne sont pas dûs simplement à l'exagération des phénomènes toxiques présentés par les animaux normaux.

3° Enfin, le fait que le shock sanochrysien peut être neutralisé par un sérum tuberculeux spécifique, n'est pas une preuve suffisante de l'identité du mode d'action de l'hyposulfite d'or et des poisons tuberculeux, tout au moins dans les conditions où s'est placé Moll-

gaard. Celui-ci, en effet, pour affirmer la valeur du sérum préparé par Madsen s'est basé, d'une part, sur sa richesse en anticorps, d'autre part, sur sa capacité de guérison des accidents observés pendant le traitement.

Or, d'après le Professeur Calmette, la richesse en anticorps d'un sérum tuberculeux ne correspond nullement à son pouvoir antitoxique : « Anticorps ne veut pas dire antitoxines. Ceux-là n'exercent aucune action protectrice... Si riches que puissent être en anticorps les meilleurs sérums actuellement connus, aux doses auxquelles on les injecte, ceux-ci n'ajoutent presque rien aux quantités normalement beaucoup plus considérables de ces substances que renferme la masse du sang des organismes tuberculisés. »

Prendre comme critère de spécificité du sérum, son aptitude à guérir les accidents survenant au cours du traitement c'était supposer que l'hypothèse (bactériolyse et libération de toxines) était vérifiée. Pour prouver cette hypothèse définitivement, il fallait faire la contre-épreuve et montrer que le sérum était capable de neutraliser un shock tuberculinique vrai.

Cette expérience a été réalisée par MM. Fernbach et Rullier.

Des cobayes reçoivent tuberculine à doses mortelles et sérum riche en anticorps : ils meurent tous dans les délais habituels.

Un second groupe reçoit de l'hyposulfite à dose mortelle et la même dose de sérum : les animaux résistent de 10 jours à un mois. Enfin, les animaux auxquels on n'a injecté que de l'hyposulfite d'or meurent après 2 ou 3 jours.

Le sérum peut donc neutraliser l'action d'une dose mortelle d'hyposulfite d'or, mais ne peut empêcher l'action d'une dose léthale de tuberculine. « Dans ces conditions, il semble difficile d'admettre une identité quelconque d'action entre la sanochrysine et la tuberculine. »

En résumé, le Professeur Mollgaard avait cru découvrir un médicament à action rigoureusement spécifique qui détruisait le Bacille de Koch et mettait ses toxines en liberté. Aux preuves habituelles de prévention et de guérison de la tuberculose expérimentale, il avait ajouté ces arguments indirects du shock et de son traitement.

Or, les faits expérimentaux apportés depuis ses travaux et que nous venons de passer en revue, ne permettent pas de considérer l'hyposulfite d'or comme une substance possédant toutes ces propriétés. On ne lui dénie pas une certaine valeur bactéricide *in vitro* (Arloing, Calmette, Sweany) qui peut même être plus considérable sur d'autres microorganismes moins bien défendus que le Bacille de Koch (expériences de Levaditi, Girard et Nicolau), mais, dans les conditions rapportées plus haut, il ne suffit ni à protéger, ni à guérir les animaux de laboratoire sensibles à l'infection tuberculeuse. Quant à l'action bactériolytique elle paraît fort improbable : de même la pathogénie ingénieuse des accidents que le savant danois avait basée sur elle.

Mais pourquoi de telles différences entre ces résultats ? Pour expliquer les expériences si concluantes

de Møllgaard, le Professeur Bang a émis l'hypothèse que celui-ci s'était servi de souches de bacilles bovins vieilles au laboratoire et trop peu virulentes : d'où l'affirmation des propriétés hautement bactéricides. La méconnaissance de la toxicité propre à l'hyposulfite d'or chez l'animal tuberculeux a conduit Møllgaard à attribuer à la bactériolyse les accidents dûs probablement à l'intoxication métallique : nous verrons dans la seconde partie en étudiant les accidents qui surviennent chez l'homme que ceux-ci ne présentent aucune spécificité.

D'un autre côté, il faut remarquer que toutes les expériences qui contredisent celles de Møllgaard ont été faites sur des cobayes. Or, d'après lui, les recherches sont très difficiles à mener chez cet animal à cause de son extrême sensibilité à l'infection tuberculeuse et à l'hyposulfite d'or.

Il reste cependant des expériences du savant danois que l'hyposulfite d'or (tout en ne possédant pas d'action spécifique) semble agir sur le développement des lésions tuberculeuses à marche lente : ses travaux, que personne n'a repris jusqu'à présent, sur la guérison de la tuberculose expérimentale des Bovidés, en sont la preuve.

De nouvelles recherches expérimentales sont nécessaires pour savoir la valeur de l'hyposulfite d'or et pour préciser son mode d'action.

Mais nous pouvons nous rendre compte dès maintenant des résultats que l'on obtient en l'employant en tuberculose humaine : la deuxième partie de ce travail y sera consacrée.

DEUXIEME PARTIE

L'hyposulfite double d'or et de sodium et le traitement de la tuberculose pulmonaire

CHAPITRE PREMIER

Le mode d'emploi du médicament La conduite du traitement

Avant d'étudier comment les cliniciens employèrent le médicament, nous devons envisager d'une façon générale ses voies d'introduction dans l'organisme humain.

I. — L'introduction du médicament dans l'organisme

L'hyposulfite double d'or et de sodium étant très facilement soluble dans l'eau, on pourrait utiliser

à priori toutes les voies d'introduction. Mais la voie sous-cutanée ne peut être employée à cause de la causticité du sel : il se produit au lieu de l'injection une réaction inflammatoire considérable amenant parfois la nécrose tissulaire. Restent donc deux voies :

La voie intramusculaire ;

La voie intraveineuse.

L'une et l'autre ont été employées, mais avec une fréquence inégale. L'injection intramusculaire même à une concentration faible (3 %) provoque toujours une violente douleur et un léger œdème, ce qui la fait redouter des malades. Certains auteurs anglais l'ont cependant employée habituellement pour atténuer les réactions (Philip et Murray Lyon). Des auteurs français (M. Fournier et Mollaret) ont employé une solution huileuse à 3 % pour diminuer les phénomènes locaux.

C'est la voie intraveineuse qui, en pratique, sera utilisée. Il est recommandé de se servir d'une solution du sel qui soit isotonique avec le milieu sanguin. Cette condition est réalisée quand la concentration est d'environ 4,5 %. Donc la quantité de solvant variera suivant la quantité de sel injecté.

pour 0,20, on emploiera 5 cc. d'eau, pour 1 gr. 20 cc. Pour les doses fortes recommandées au début, il était bon de s'en tenir à cette règle, mais pour les quantités variant entre 0,10 et 0,20 employées par le Docteur Ch. Garin, il est inutile d'arriver à une solution parfaitement isotonique : on peut s'en tenir à une quantité fixe de 2cc. d'eau. La technique de l'injection est des plus simples, elle est calquée sur celle

de l'injection de novarsénobenzol avec quelques légères différences.

1° Le solvant habituel est l'eau de source filtrée et stérilisée employée de préférence à l'eau bidistillée.

2° Le sel en pratique peut être injecté en solution concentrée si on ne dépasse pas les doses de 0,10 à 0,20. Pour les doses plus fortes, il est bon de donner à la solution injectée une concentration voisine de 5 %.

3° La préparation de la solution doit être extemporanée à cause de la décomposition rapide du sel sous l'influence de la lumière et de sa transformation en sulfure d'or très toxique.

4° La meilleure voie d'introduction est la voie intraveineuse. On utilisera en pratique les veines habituelles du pli du coude.

II. — Son mode d'emploi dans le traitement de la tuberculose pulmonaire

A. — *Les premiers essais*

Lorsque les auteurs danois, suffisamment édifiés par les recherches expérimentales de Mollgaard, se décidèrent à traiter les tuberculeux pulmonaires, ils suivirent une méthode basée sur les principes suivants :

1° L'hyposulfite d'or possède une action hautement bactéricide. Celle-ci libère des toxines qui déclanchent des accidents analogues à ceux provoqués par l'injection de tuberculine.

2° L'organisme tuberculeux — surtout s'il est récemment infecté — ne dispose pas d'anticorps en quantité suffisante pour neutraliser les toxines mises en liberté; il faut lui fournir le complément indispensable grâce au sérum de Madsen pour qu'il puisse résister, pendant la durée du traitement, à cette décharge toxique inaccoutumée.

3° Le médicament étant très actif, on peut espérer stériliser des lésions au début en très peu de temps grâce à l'association sanochrysine-sérum.

4° Les doses faibles sont plus nuisibles qu'utiles; surtout dans les cas aigus, elles favorisent le réveil des lésions tuberculeuses et permettent leur extension.

Secher, Würtzen, Gravesen, Strandgaard traitèrent ainsi leurs malades. Les doses employées étaient de 1 gr. à 1 gr. 50. On injectait en même temps le sérum à doses élevées : 20 à 40 cc. par jour. L'intervalle laissée entre chaque injection était très variable. Dans les cas de gravité moyenne, on commençait par 0,50, puis on continuait par dose de 1 gr. tous les trois jours, s'il ne survenait aucune réaction fâcheuse. La quantité totale injectée était d'environ 8 grammes. Mais le plus souvent des accidents nombreux se produisaient qui succédaient ou non au sérum et qui forçaient à interrompre le traitement pour un temps. Dans les cas aigus, on forçait les doses. Secher a injecté à certains malades 3 gr. en 4 jours. Mais il ajoute : « Ce traitement avec cette technique est dangereux et on doit toujours s'attendre à perdre les malades, mais dans une situation désespérée, c'est la seule chance de salut qui leur reste. »

Ce fut une période d'essais, de tâtonnements. Cette manière d'employer le médicament était tellement dangereuse que, dans les formes à évolution rapide, les malades mouraient malgré le sérum dans une proportion inquiétante. La première statistique donnée (Bie, Chievitz, Gravesen, Strandgaard, Secher, Würtzen) donne une proportion de 20 % de malades décédés avant la fin du traitement. Pareille méthode ne pouvait être employée plus longtemps.

B. — *Les modifications successives de la posologie*

Les mêmes auteurs, auxquels vint s'adjoindre Knud Faber, professeur de clinique médicale à l'Université de Copenhague, modifièrent leur technique primitive. Deux notions nouvelles étaient acquises :

1° L'élimination lente du médicament qui tend à s'accumuler au niveau des reins.

2° La notion clinique de la toxicité propre de l'hyposulfite.

En règle générale, on diminuait les doses, on les espaça et l'on restreignit l'emploi du sérum à certains accidents. Mais chaque auteur adopta une technique personnelle.

Knud Faber fait consister le traitement en une courte série d'injections (7 à 9) qu'on cesse lorsque le malade ne réagit plus. Au Congrès de médecine interne, qui se tenait le 27 février 1925 à Stockholm, il donnait le tableau suivant qui résume la conduite du traitement et qui tient compte du poids du malade.

	moins de 45 kgs	de 45 à 60	plus de 60
1 ^{re} injection	0.20	0.25	0.35
intervalle	2 jours	2 jours	2 jours
2 ^e injection	0.35	0.35	0.50
intervalle	4 jours	4 jours	4 jours
3 ^e injection	0.50	0.50	0.75
intervalle	5 à 6 jours	5 à 6 jours	5 à 6 jours
4 ^e injection	0.60	0.75	1 gramme

A partir de la quatrième injection, on s'en tient à des doses constantes avec un intervalle d'une semaine. Le traitement total comporte 8 à 10 grammes. Le tableau n'a que la valeur d'un schéma, c'est-à-dire qu'il peut être modifié suivant les nécessités cliniques. Si le malade présente des réactions trop violentes, il faut attendre que celles-ci se soient atténuées ou aient même disparu avant de recommencer le traitement. Faber réduit l'emploi du sérum au shock et à l'albuminurie. Dans ce dernier cas, il ne fait que deux injections de 20 cc., ayant remarqué que si l'on continue le sérum plus longtemps on risque de faire durer l'albuminurie. En effet, des réactions sériques se produisent fréquemment avec l'emploi du sérum. Il recommande de rester fidèle aux doses élevées : il vaut mieux espacer les injections que de donner des doses faibles répétées. Dans les cas fébriles, pour éviter les réactions thermiques et l'emploi du sérum, on emploiera des doses de début plus faibles que ne l'indique le tableau.

Permin, médecin d'un sanatorium danois, emploie une autre méthode. On débute par des quantités peu considérables (0,05, 0,10) pour arriver par degrés

insensibles (0,05) aux doses de 0,25 ou 0,30; ces doses atteintes, on augmente tous les huit jours de 0,20 jusqu'à 1 gr. à condition qu'il ne se produise aucun accident. La dose totale est de 6 à 12 grammes. D'après cet auteur, les accidents sont réduits au minimum et l'emploi du sérum devient inutile.

Tous les auteurs qui ont employé l'hyposulfite d'or ont suivi soit la technique primitive de Secher, soit celle de Faber, soit celle de Permin.

En France, L. Bernard, E. Sergent, E. Rist emploient la technique de Faber. Bezançon indique comme rythme le plus favorable la série d'injections hebdomadaires aux doses croissantes de 0,10, 0,20, 0,30, 0,40, 0,50, 0,75, 1 gr. diluées au 1/20.

En Espagne, Sayé, qui a expérimenté sur un très grand nombre de cas, propose une méthode qui se rapproche de celle de Permin, mais il emploie des grosses doses (1,50).

En Angleterre, la technique primitive fut celle de Secher, puis les médecins suivirent la même évolution vers les doses faibles de début et l'écart plus considérable entre les injections. En Allemagne, on suivit à peu près les mêmes directives.

En résumé, nous voyons que tous les auteurs tendent de plus en plus vers la même conduite du traitement. Les doses fortes d'emblée doivent être évitées surtout dans les formes hypertoxiques. Une sage progression doit être réalisée pour les atteindre et un intervalle de temps suffisant doit être laissé entre elles. Quant à l'emploi du sérum, il doit être de plus en plus restreint ou même complètement abandonné.

Sayé s'exprime ainsi à ce sujet: « Le sérum injecté une ou plusieurs fois peut produire des troubles plus ou moins intenses capables de soustraire des défenses nécessaires pour la meilleure tolérance de la Sano-chryesine. C'est pour cela que j'ai limité son usage de plus en plus. » Le sérum semble donc plus nuisible qu'utile, il est capable de produire des troubles sérieux chez les tuberculeux qui font plus que d'autres des réactions sériques. Les phthisiologues parisiens ne l'ont jamais employé, étant fixés sur son peu de valeur. D'ailleurs au Danemark même, on tend de plus en plus à l'abandonner.

Cette méthode de traitement constituait un réel progrès. Les réactions étaient considérablement atténuées, les accidents peu graves. Mais malgré tout on trouve encore dans les statistiques des accidents mortels, ce qui fait dire au Professeur Bezançon : « La thérapeutique par le thiosulfate d'or et de sodium n'est pas au point et ne doit pas être continuée, selon la technique et les doses en usage. »

C. — *La méthode des petites doses longtemps continuées*

Considérant les nombreux accidents que causaient les doses massives, M. le Docteur Garin, dont nous sommés ici l'interprète, eut l'idée d'employer une technique toute différente. Restant sceptique sur les soi-disant aggravations par les doses faibles et répétées, il essaya de mener complètement le traitement

au moyen de celles-ci. Tous nos malades ont été traités par cette méthode qui est d'une simplicité vraiment remarquable. Au lieu de s'ingénier à faire progresser le traitement jusqu'à des doses toujours dangereuses, il valait mieux continuer les doses minimales que l'on savait pertinemment être à peu près inoffensives. Ainsi, au début, alors qu'il ne connaissait que par les relations danoise la Sanochrysine, il employa des doses excessivement faibles (0,02 à 0,05) qui furent rapidement élevées jusqu'à 0,20, chiffre qui ne fut jamais dépassé. A cette dose les injections étaient faites par voie endoveineuse trois fois par semaine. Après avoir essayé cette méthode, on trouva la dose de 0,20 trop élevée. On adopta celle de 0,125 pour des raisons de présentation du médicament. La dose optimale semble osciller autour de 0 gr. 15, c'est-à-dire de 0,45 par semaine.

Cette méthode de traitement avait été préconisée — mais M. le Docteur Garin l'ignorait à cette date — par Bogason qui l'avait employée au sanatorium de Söllerod. Elle diffère d'ailleurs un peu de celle que nous avons suivie. Elle commence par 0,05 ou 0,10; puis en élevant la dose de 0,05 tous les quatre jours on arrive ainsi à 0,20. A ce moment on fait un jour 0,20, le second 0,10, puis on laisse un intervalle de quatre jours avant de recommencer de la même façon. Il est encore plus simple de s'en tenir aux mêmes doses répétées à intervalles égaux comme nous l'avons fait.

En somme, l'hyposulfite d'or n'a pas trouvé d'emploi sa posologie rationnelle parce qu'on la basait

au début sur des notions expérimentales que la clinique n'a pas vérifiées. Würtzen, l'un des médecins danois qui ont employé les premiers la Sanochrysine, recommande de ne jamais dépasser 0,50 par semaine sous aucun prétexte et de débiter toujours par 0,10, surtout dans les cas fébriles. La méthode suivie par le Docteur Ch. Garin diffère donc très peu de celle-ci. La dose hebdomadaire reste approximativement (0,40 et 0,45) la même. Seul le rythme n'est pas le même. Würtzen préfère injecter en une seule fois la dose hebdomadaire que le Docteur Ch. Garin fractionne. La dose totale à injecter pour un traitement avait été fixée un peu arbitrairement à 8 ou 12 gr. Nous nous en sommes tenu aux quantités moyennes de 6 à 8 gr. pour une cure, mais c'est en général à 8 gr. qu'on a estimé que la cure était complète. *Pour injecter cette dose totale il faudra donc environ trois ou quatre mois.*

Comme nous le verrons plus loin, cette méthode ne produisant aucun accident grave, les malades pendant tout ce temps ne sont soumis à aucun régime spécial.

Mais la cure doit-elle être répétée ? Combien de fois ? A quels intervalles ?

En général, lorsqu'une modification favorable se produit on est autorisé à recommencer le traitement une seconde et même une troisième fois sans danger aucun. Notre expérience (18 mois) ne va pas au delà. Nous avons laissé s'écouler en moyenne deux ou trois mois entre deux traitements successifs. Il ne

faut pas trop réduire cet intervalle : l'or, comme nous l'avons vu, s'éliminant très lentement.

L'expérience ultérieure permettra de codifier exactement ces points importants de la conduite du traitement.

CHAPITRE II

Les résultats de nos essais de traitement

Après avoir envisagé les modifications successives de la posologie de l'hyposulfite d'or et précisé notre technique particulière, nous nous proposons de rapporter les résultats que nous avons obtenus avec les malades traités par cette méthode.

I. — Les conditions du traitement

Nos observations ont toutes été recueillies au sanatorium du Perron, dans le service de M. le Docteur Ch. Garin qui avait commencé de traiter des tuberculeux pulmonaires dès le mois de juillet 1925. Tous les malades traités étaient envoyés au sanatorium, par les dispensaires ou les hôpitaux, pour y bénéficier d'une cure d'air et de repos. Notre expérience ne porte que sur des tuberculeux pulmonaires. Cependant dans quelques cas, des lésions tuberculeuses à localisation extrapulmonaire existaient ou se sont

produites pendant le traitement (lésions laryngées, cutanées, ganglionnaires) : nous les signalerons à propos de chaque observation.

La technique employée est celle rapportée au chapitre précédent : 3 injections intraveineuses par semaine de 0 gr. 20 au début des essais, puis de 0 gr. 125 ensuite (les ampoules fournies par les Usines du Rhône contenant 0 gr. 25). Chez la plupart des malades, le traitement a été conduit du début à la fin sans avoir recours à des doses plus faibles. Cependant, chez un petit nombre, qui, avant le traitement, avait une température très élevée, les doses de début ont été réduites à 0,02 ou 0,05 pour tâter leur susceptibilité. La dose totale a varié entre 6 et 8 gr. pour une cure. Certains de nos malades ont subi plusieurs traitements (deux et même trois).

Nous n'avons pas mis au lit les malades, quand il ne survenait pas de complications. C'est seulement dans ce cas que l'alitement a été jugé nécessaire.

Les moyens thérapeutiques employés ont été réduits au minimum : médication symptomatique d'une part (antidiarrhéiques, analgésiques, antithermiques). médication s'adressant au terrain d'autre part (recalcification suivant la formule de Ferrier : arsenic sous forme d'arrhénal).

Nous insistons sur ce fait de l'adjonction de la médication arsenicale à la cure d'hyposulfite d'or. Mollgaard dit dans son livre : « Tout prouve que l'organisme ne supporte pas ces deux préparations données simultanément. L'absorption d'arsenic provoque chez les malades des manifestations morbides gra-

ves. » Tous nos malades ont pris de l'arsenic sous forme d'arrhénal pendant toute la durée du traitement. Quelques-uns ont aussi reçu du Stovarsol ou de l'Acétylarsan. Aucun n'en a paru incommodé.

Pour chaque malade l'observation a été tenue à jour depuis le début du traitement. Pendant celui-ci on a pris régulièrement la température matin et soir. L'injection étant faite ordinairement entre 11 et 12 h., la température prise à l'heure habituelle permettait de juger les réactions thermiques dans le délai où elles se produisent d'habitude.

Les malades ont été régulièrement pesés 3 fois par mois. La quantité d'expectoration a été notée toutes les fois que cela a été possible en centimètres cubes. On a pratiqué des examens répétés pour y déceler le Bacille de Koch.

Les examens stéthoscopiques ont été faits aussi souvent que possible ainsi que les examens radioscopiques. Nous n'avons pas pu faire de clichés radiographiques, le sanatorium ne disposant pas d'installation suffisante.

Au début des essais, on prit, sitôt après l'injection, le pouls et la tension artérielle. Mais aucune modification importante n'ayant été constatée, les injections étant très bien supportées, on crut inutile de continuer ces mesures.

Avant chaque injection, en raison de l'action toxique particulière du médicament sur l'appareil rénal, nous avons recherché systématiquement l'albumine dans les urines, soit au moyen de l'acide azotique, soit au moyen de l'acide sulfosalicylique.

Nous n'avons jamais employé de sérum antituberculinique : la méthode que nous avons employée, comme nous le verrons plus loin, ne provoque pas d'accidents graves.

Le traitement a été entrepris chez 18 malades tous tuberculeux pulmonaires ouverts ayant eu à un moment donné de leur évolution et en particulier, au moment où l'on a commencé de les traiter, des Bacilles de Koch dans leur expectoration.

Il s'agissait de malades jeunes (le plus jeune 16 ans, le plus âgé 32), qui présentaient tous, sans exception, *une forme évolutive de tuberculose pulmonaire bilatérale*. Tous les stades de la tuberculose fibrocaséuse étaient représentés : depuis les formes à début relativement récent mais avec des signes indiscutables de ramollissement jusqu'aux formes cavitaires évoluant depuis un temps assez long. Nous n'avons pas traité de tuberculeux au début dont les signes physiques pouvaient prêter à discussion, ni de tuberculeux fibreux trop âgés à évolution torpide. Il aurait été difficile de juger sur ces deux catégories de malades, dans un milieu sanatorial surtout, les effets bienfaisants d'une thérapeutique : les uns s'améliorant avec la seule cure d'air et de repos, les autres conservant leurs lésions pendant toute leur vie, sans atteinte de l'état général.

Donnons d'abord les résultats d'ensemble de nos essais. Sur 18 malades traités :

5 ont reçu un traitement incomplet (moins de 6 gr.).

13 ont reçu un ou plusieurs traitement complets (de 6 à 20 gr.).

Sur ces 13 malades :

1° 5 ont été très peu influencés ;

2° 8 ont été améliorés :

a) 5 ont présenté une amélioration très nette ;

b) 3, une amélioration moins sensible et passagère.

Les observations détaillées de ces malades sont placées à la fin de ce travail. Nous nous proposons ici de donner un aperçu synthétique des faits qui y sont consignés.

II. — Etude synthétique des résultats

Nous envisagerons :

1° Les malades n'ayant pas reçu un traitement complet ;

2° Les malades très peu influencés par le traitement ;

3° Les malades améliorés.

1. — *Les malades n'ayant pas reçu un traitement complet*

Trois fois (Obs. XIV, XV, XVI) il s'agissait de malades jeunes (16 ans, 17 ans, 32 ans), qui présentaient une forme de tuberculose pulmonaire bilatérale à marche très rapide (forme fibro-caséeuse extensive) Leur température était très élevée (ne descendant pas au-dessous de 38°, s'élevant fréquemment à 40°), sans aucun type, véritablement anarchique. Les signes de toxhémie étaient très accentués : amaigrissement con-

sidérable, perte complète des forces, anorexie absolue, sueurs nocturnes. Ces trois malades furent mis au traitement en désespoir de cause : l'évolution fatale devait se produire en moins de trois mois. Nous n'avons observé dans ces cas aucune influence favorable ou défavorable : en tout cas aucune réaction violente ne se produisit à laquelle on était en droit de s'attendre. Dans un cas seulement (obs. XIV), le malade se plaignait, après chaque injection, d'une sensation de fatigue considérable. La marche de la maladie n'a pas été enrayée, tous sont morts dans un délai de deux ou trois mois.

Nous ne parlerons pas ici des deux autres malades dont le traitement a été interrompu. Tous deux ont présenté des accidents rénaux.

Nous jugeons préférable de donner leurs observations au chapitre suivant quand nous ferons l'étude de ces accidents.

2. — Les malades très peu influencés par le traitement (5 cas)

Nous réunissons ici des cas assez dissemblables.

Le premier malade (obs. X) était atteint d'une forme relativement peu évolutive : infiltration d'un sommet sans phénomènes généraux inquiétants. Le malade avait fait cependant une petite poussée évolutive à son entrée au sanatorium. L'état général et local est resté excellent : pas de fièvre, les bacilles ont disparu de l'expectoration, pas d'extension des lésions. Mais il est difficile de mettre la persistance de

cette amélioration uniquement sur le compte du médicament : le malade a pu, en effet, être amélioré par la cure sanatoriale.

Un second malade (obs. XI), qui présentait une forme fibrocaséuse congestive, n'a pu être amélioré : il a quitté le sanatorium, après avoir reçu 6 gr. environ du médicament.

Les trois dernières observations (obs. IX, XII, XIII) concernent des malades évoluant depuis deux ans au moins au moment du traitement : Dans le premier cas, il s'agit d'une forme ulcérocaséuse à prédominance gauche avec atteinte discrète du poumon droit, qui est toujours en traitement. L'état général, qui s'était amélioré par la cure sanatoriale, est stationnaire, les signes cavitaires du poumon gauche ont tendance à se limiter.

Les deux autres malades sont morts : il s'agissait de tuberculose bilatérale largement excavée sans grande tendance à la limitation fibreuse. Leur état général était franchement mauvais, les lésions avaient tendance à s'étendre de plus en plus, malgré la cure sanatoriale prolongée pendant plus d'un an. Le traitement a retardé pour un temps l'évolution fatale. Un de ces malades (obs. IX) est même sorti du sanatorium pour recommencer à travailler. L'autre est resté au sanatorium : il a pu mener, pendant un an, une vie presque normale. Mais on ne pouvait espérer de résultats durables dans des cas si avancés.

En résumé, on ne peut pas juger de la valeur du médicament sur ces 5 malades : les uns étant trop peu évolutifs, les autres, au contraire, étant manifestement

dans un état trop grave pour pouvoir être améliorés nettement.

3. — *Les malades améliorés (8 cas)*

Ceux-ci se présentaient tous sous le même aspect clinique : sujets jeunes atteints de tuberculose ulcéro-caséeuse évolutive, dont le début remontait à une époque plus ou moins lointaine (six mois à un an et demi). Tous, sauf un (obs. IV), avaient des lésions bilatérales le plus souvent cavitaires ou cavernuleuses. Les lésions unilatérales du malade de l'obs. IV étaient à tendance rapidement envahissante. Lorsqu'on a commencé le traitement, tous étaient en pleine poussée évolutive d'allure grave, avec fièvre souvent élevée, avec signes fonctionnels importants.

Ces malades avaient été mis en observation, soit dans un sanatorium, soit dans un autre hôpital pendant un temps plus ou moins long.

Leur état n'avait aucune tendance à l'amélioration spontanée. D'ailleurs, la plupart d'entre eux (obs. II, III, VI, VII, VIII) avaient bénéficié, pendant un temps plus ou moins long, de la cure d'air et de repos, sans en avoir retiré d'avantages. Un pneumothorax avait été entrepris chez trois d'entre eux (obs. V, VII, VIII), puis abandonné (injection d'azote impossible, bilatéralisation).

Pour préciser l'amélioration constatée, nous nous sommes basé sur un ensemble clinique qui comprend l'étude :

1° Des signes généraux subjectifs ;

2° Des signes généraux objectifs : température, poids ;

3° Des signes fonctionnels : toux, expectoration, sueurs nocturnes, hémoptysies ;

4° Des signes stéthoscopiques ;

5° Des signes radiologiques.

Nous n'avons pas tenu compte des examens de laboratoire, n'ayant pu en faire pratiquer. D'ailleurs, ni la réaction de fixation, ni la recherche de la formule hémoleucocytaire, ni l'étude de la figure d'Arneth, ni l'intensité de la cutiréaction n'ajoutent rien de fondamental au tableau clinique qui permet à lui seul de juger de l'évolution.

Examinons successivement les modifications apportées aux divers symptômes.

1° LES SYMPTÔMES SUBJECTIFS.

Nous insisterons très peu sur ces signes, le malade étant suggestionné à son insu et par la thérapeutique nouvelle et le médecin qui la lui impose. Cependant, la reprise de l'appétit, la récupération des forces, la sensation de mieux aller, un regain d'activité chez des tuberculeux alités au début du traitement, nous ont paru assez constantes pour que nous les signalions.

2° LES SYMPTÔMES GÉNÉRAUX OBJECTIFS.

a) *La température.*

C'est un des symptômes *les plus remarquablement influencés* par le traitement et dans des délais toujours assez courts. Soit qu'elle atteigne avant le traitement des chiffres élevés (39°) et presque constants,

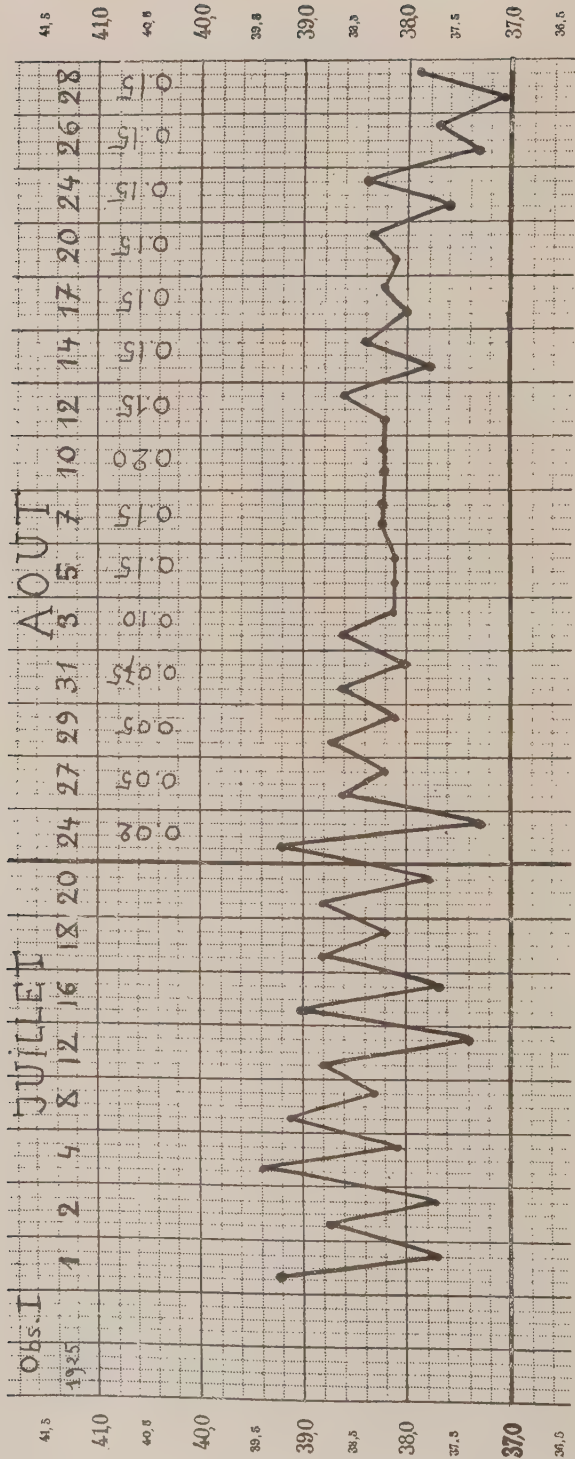
soit qu'elle effectue des oscillations de plus ou moins grande amplitude, elle tend toujours à se stabiliser autour de la normale. Les réactions thermiques étant nulles avec les petites doses, on voit très vite la courbe thermique s'abaisser en lysis vers l'apyrexie complète. Comme le disent excellemment MM. Burnand et Gilbert : « L'hyposulfite d'or tend assez généralement à imprimer à la courbe une allure plus physiologique, autant au point de vue des chiffres absolus que de la physionomie générale du tracé. » L'apyrexie n'est pas absolue d'emblée : on peut observer de temps à autre, au milieu du traitement, des petites poussées fébriles. Mais une fois installée, celle-ci peut persister pendant plusieurs mois. Et le contraste entre les tracés thermiques est vraiment saisissant (pp. 60 à 63).

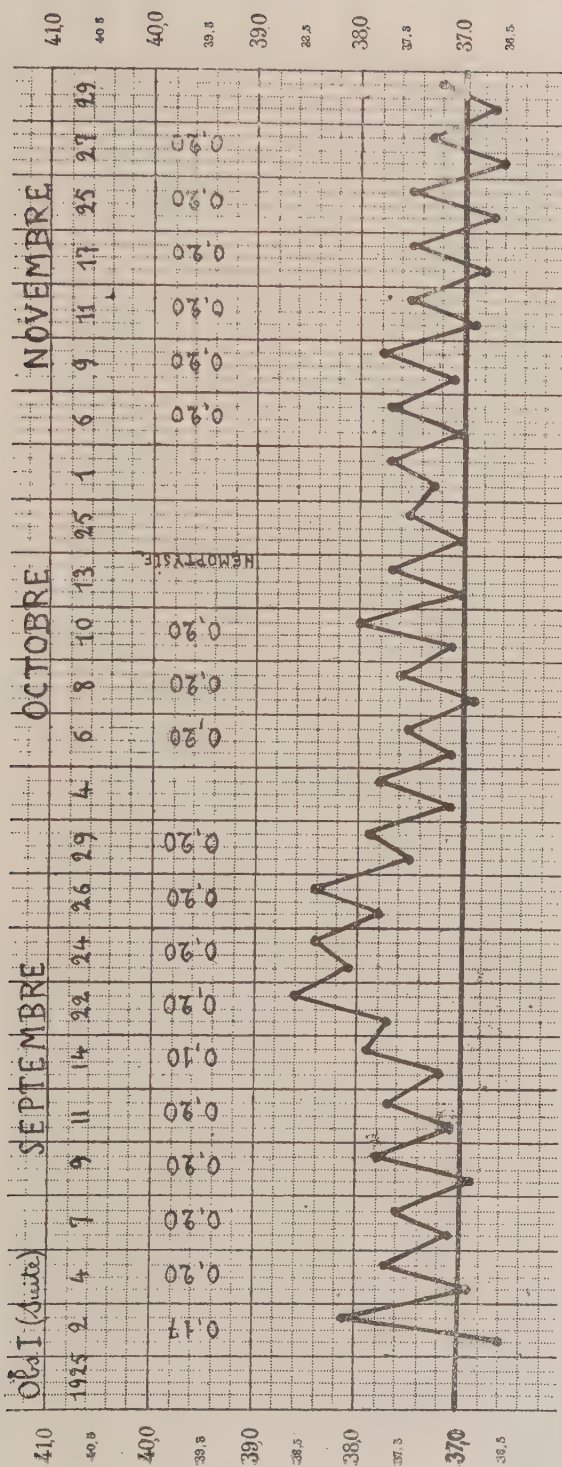
b) *Le poids.*

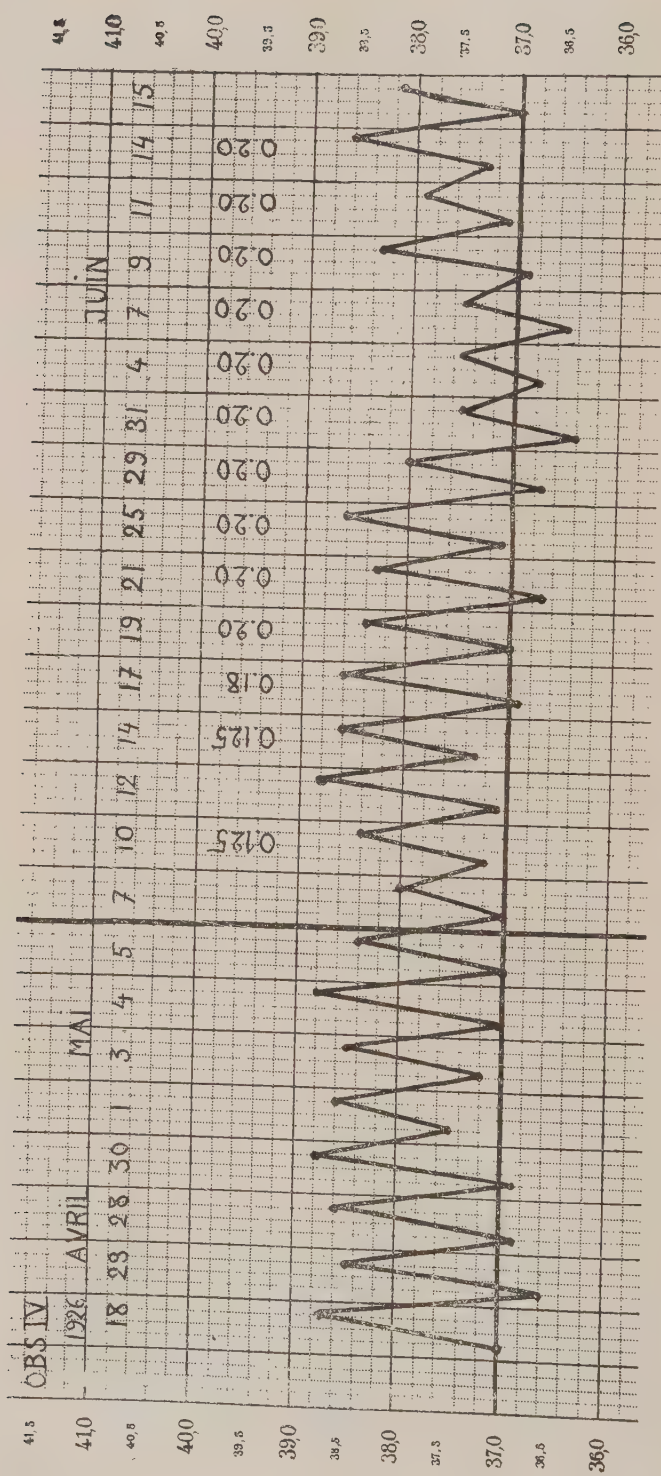
On constate chez la plupart des malades une reprise pondérale assez importante : elle oscille entre 2 et 10 kgs. Ces variations prennent d'autant plus de valeur *que la courbe était toujours descendante quand on a commencé le traitement.* Nous n'avons pas observé de perte de poids constante au début de la cure signalée par les Danois. La reprise survenait dès le début, et cela grâce, sans doute, à l'adjonction de l'arrhéнал (Ch. Garin).

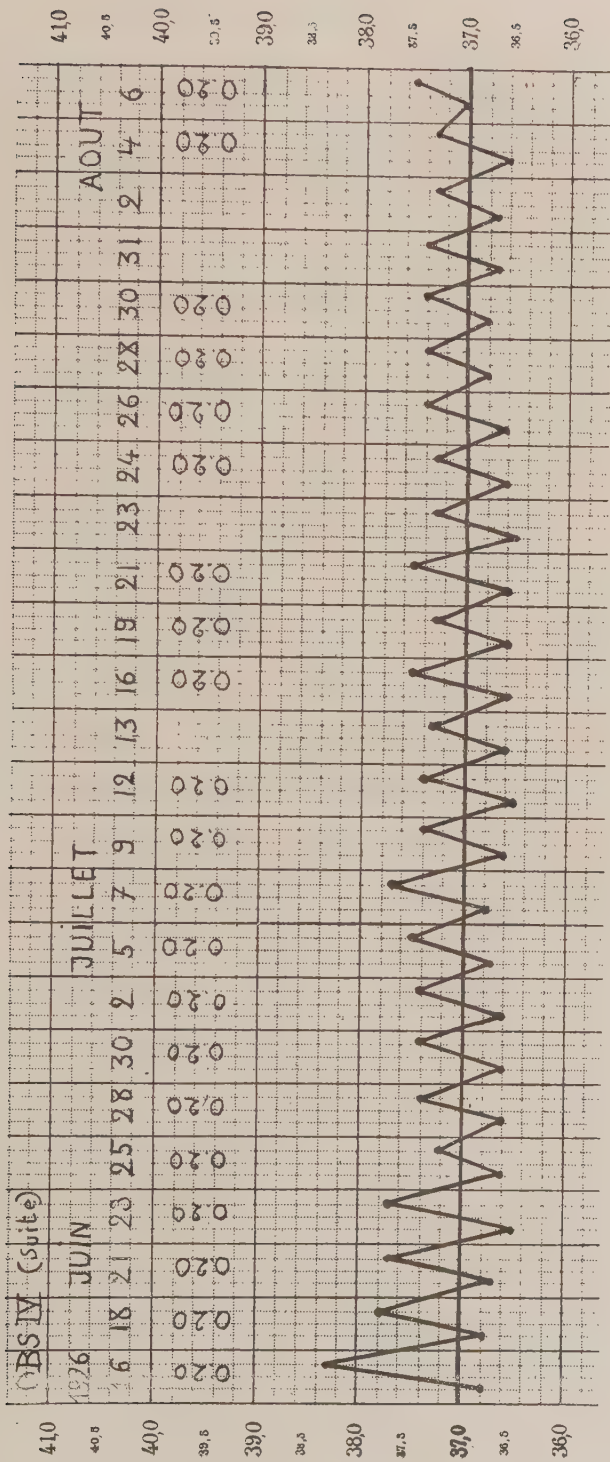
3° LES SIGNES FONCTIONNELS.

a) *Les sueurs nocturnes* : Chez deux malades (obs. III et VII) où elles étaient particulièrement abondantes, nous avons noté leur disparition rapide.









b) *Les hémoptysies* sont survenues très rarement chez nos malades. Le traitement ne nous a jamais paru avoir d'influence sur leur fréquence, sur leur durée ou sur leur gravité.

c) *La toux et l'expectoration.* — Les malades se disent améliorés : les secousses de toux sont moins nombreuses, moins pénibles.

Ce qui accompagne l'amélioration des signes généraux, d'une façon presque constante, c'est la diminution de l'expectoration (obs. I, II, III, VII). Mais celle-ci ne se tarit jamais complètement, le malade a toujours au réveil un ou deux crachats nummulaires. De même celle-ci tend à devenir moins purulente.

En faisant l'examen microscopique des crachats, nous n'avons jamais assisté à la disparition complète des Bacilles. Si quelques examens sont restés négatifs au cours et même quelquefois après le traitement, les Bacilles ont toujours réapparu (même dans l'obs. I, la plus favorable, un examen a été positif), après un temps plus ou moins long. Dans quelques cas, on a remarqué des modifications de la forme (Bacilles courts, granuleux). L'inoculation au cobaye des crachats négatifs de deux malades (obs. I, VII) a produit chez ces animaux des lésions tuberculeuses typiques.

4° LES SIGNES STÉTHOSCOPIQUES.

Les modifications, si elles ne sont pas importantes, sont difficiles à préciser. Il est malaisé d'apprécier exactement les caractères des bruits respiratoires, la richesse en râles d'un foyer même en les notant sur un schéma. Cependant, très souvent, les changements

sont importants, indiscutables. Des foyers de râles très étendus peuvent se limiter, des craquements disparaissent. Quelquefois on peut même assister à la disparition complète de tout bruit adventice : il ne reste qu'un foyer soufflant qui paraît s'être fibrosé (obs. IV). S'il s'agit de lésions cavitaires (obs. II, VII), on a l'impression d'un assèchement : les gargouillements sont moins nombreux ou disparaissent, on assiste à un renforcement du souffle cavitaires, les zones contigues devenant plus denses. En somme, il s'agit, dans la plupart des cas, d'une tendance à la régression des foyers récents et à l'organisation fibreuse.

5° LES SIGNES RADIOLOGIQUES.

Ceux-ci ont une grande importance, parce que c'est un moyen de vérifier et de préciser l'étendue exacte des lésions. Nous regrettons de n'avoir pas eu à notre disposition une installation radiographique qui nous permette de prendre des clichés : ce n'est guère que dans ces conditions qu'on peut espérer saisir des modifications de détail. Sur les seuls schémas radioscopiques il est difficile de les apprécier exactement.

D'ailleurs nos malades avaient, pour la plupart, des lésions qui avaient laissé des traces indélébiles et qui ne pouvaient être remaniées radiologiquement. Cependant, dans trois cas (obs. I, II, VI), on a pu assister à la régression d'ombres sous-claviculaires dans des conditions excessivement nettes. Quant à la condensation d'un sommet se traduisant par une image radioscopique plus sombre, quant à la transformation, à la limitation, à la réduction des images cavitaires, elles ne nous ont jamais apparues avec assez

de certitude pour que nous puissions les affirmer catégoriquement.

8. de nos malades ont donc présenté, mais à des degrés différents, les signes d'amélioration que nous venons de passer en revue : disparition des signes d'intoxication : asthénie, anorexie, sueurs nocturnes ; prise de poids, régularisation de la température, diminution considérable de l'expectoration, rétrocession partielle des signes physiques. Et l'amélioration s'est produite le plus ordinairement pendant la durée d'une cure, c'est-à-dire en quatre mois au plus.

Or, sur ces 8 malades, 5 d'entre eux (obs. II, IV, V, VI, VII, VIII), qui avaient une forme déjà relativement ancienne, qui présentaient des lésions bilatérales, largement excavées au moins d'un côté, avaient subi pendant des temps variables (mais plus de six mois), le traitement hygiéno-diététique. Malgré cela, au moment où on a commencé le traitement, le bilan de leur situation était infiniment mauvais : leur histoire antérieure, l'extension rapide de leurs lésions imposaient un pronostic fâcheux. 3 autres (obs. I, III, V) avaient bénéficié de la cure de repos, mais d'une façon moins rigoureuse : d'ailleurs le début récent de leur histoire et l'état déjà avancé des lésions ne permettaient pas d'espérer une amélioration si considérable en si peu de temps.

En somme, ces malades qui, avant la cure, paraissaient faire une phtisie rapidement évolutive ou qui semblaient arrivés à une période où ils ne devaient plus s'améliorer, ont présenté, sous l'influence de l'hyposulfite d'or, un changement indiscutable dans la

marche de leur tuberculose. Pour employer une expression de M. le Docteur Ch. Garin : « *la tuberculose pulmonaire de ces malades s'est refroidie* ». Les signes généraux et fonctionnels sont ceux d'une tuberculose à évolution plus torpide : en particulier la température, signe capital d'évolution, est redevenue normale. Les signes physiques prennent les caractères de ceux fournis par des lésions en voie de transformation fibreuse. Enfin, des lésions tuberculeuses (adénites suppurées, lésions cutanées) apparaissent (obs. I) que l'on n'observe pas d'ordinaire chez les phthisiques à évolution rapide.

Si, dans certains cas (obs. IV, V), une partie de l'amélioration peut être mise sur le compte du traitement hygiénodietétique, il faut bien dire que celui-ci aurait été incapable d'enrayer des formes évolutives comme celles que présentaient certains de nos malades (obs. I et III). Comme le dit le Professeur Léon Bernard « de pareilles améliorations des signes généraux et fonctionnels, de pareilles modifications des signes stéthoscopiques sont bien connues en dehors du traitement par l'hyposulfite d'or; mais on ne les rencontre qu'à la faveur de plusieurs mois ou années de traitement habituel et jamais avec une telle célérité, dans des délais aussi rapides, suivant immédiatement l'intervention thérapeutique ».

Dans ces cas, on peut véritablement affirmer l'action bienfaisante du médicament.

Mais il ne faut pas se leurrer : il ne s'agit en aucune façon d'amélioration absolue, définitive et encore

moins de guérison. Ceux mêmes qui semblaient les plus améliorés ont pu faire, dans l'intervalle de deux traitements, des poussées évolutives, à vrai dire peu graves, qui ont été arrêtées de nouveau par le médicament.

Deux malades (obs. VII, VIII), irrévocablement condamnés d'ailleurs, sont morts l'un 6 mois, l'autre 8 mois après le début du traitement, après avoir présenté un arrêt d'évolution passager.

Nous n'avons pas stérilisé définitivement des lésions pulmonaires avec cette méthode. Mais *elle peut être, dans certains cas que nous chercherons à préciser, un moyen thérapeutique efficace. Nous allons voir dans le chapitre suivant qu'il peut être sans dangers.*

CHAPITRE III

Les réactions et les accidents observés dans le traitement par l'hyposulfite d'or

Møllgaard avait distingué deux sortes de réactions comme nous l'avons vu : le shock et les accidents qui se produisent encore chez les animaux immunisés contre le shock. Cette distinction venait de ce fait qu'on pouvait empêcher le premier de se produire avec l'aide du sérum mais qu'on était désarmé contre les seconds d'ailleurs peu graves. Malgré la différence thérapeutique, la pathogénie était la même : il s'agissait pour lui de manifestations produites par les toxines libérées et non pas d'intoxication médicamenteuse. Nous avons vu ce qu'expérimentalement, il fallait penser des réactions produites ; en étudiant chez le tuberculeux pulmonaire les réactions et les accidents qui surviennent au cours du traitement, nous devons nous rattacher de plus en plus à la notion d'une action toxique de l'hyposulfite d'or.

Mais, comme nous le verrons, celle-ci peut être réduite au minimum par l'emploi de notre méthode.

Nous étudierons d'abord rapidement le shock, cet accident grave que redoutaient les premiers auteurs; puis les différentes réactions qui surviennent, soit immédiatement après l'injection, soit plus tardivement et parmi lesquelles nous distinguerons :

Les manifestations cutanées ;

Les manifestations digestives ;

Les manifestations rénales ;

Les manifestations hépatiques.

I. — Le shock

Sous ce nom, les auteurs danois (Secher, Knud Faber) auxquels nous en emprunterons la description ont rapporté un accident impressionnant qui survient ordinairement avec les doses de 1 gramme. On voit quelques temps après l'injection, le malade accuser une sensation de malaise, pâlir, avoir des sueurs profuses. La température, qui s'était élevée parfois au-dessus de la normale, s'abaisse brusquement à 36°5, 36°. Le pouls est rapide, petit, la tension artérielle s'abaisse, les bruits du cœur sont sourds et mal frappés. En même temps s'installe une cyanose progressive et le malade meurt dans le collapsus très rapidement. Tout se borne quelquefois à une menace de syncope avec chute de la température et de la pression artérielle. Cet accident, isolé le plus souvent, peut coïncider avec d'autres manifestations. Il sur-

vient, chez tous les malades, aussi bien chez ceux qui sont gravement atteints que chez ceux qui sont peu touchés par la maladie. Témoin l'observation que M. Rist rapporte : femme de 23 ans, avec lésions cavitaires bilatérales évoluant depuis 4 ans, mais avec température peu élevée et bon état général. Après la troisième injection (0,75), état de choc très violent : pâleur, sueurs, cyanose, diarrhée profuse, pouls à 124, température à 39°9. Le lendemain, température à 36°6, pouls à 130, respiration à 60. La mort survient en deux jours.

Et cet autre cas d'Ellis : malade de 19 ans, atteint d'une tuberculose fibro-caséuse évolutive du poumon gauche, datant de 3 ans, mais sans fièvre au moment du traitement et bon état général. Deux injections de 1 gr. sont données à un jour d'intervalle. Quatre heures après la dernière : dyspnée, cyanose, œdème pulmonaire, mort en deux heures.

Cet accident ou cet ensemble de manifestations ne se produit d'une manière habituelle qu'avec les doses élevées du médicament (0,75 ou 1 gramme), données à intervalles trop rapprochés.

Dans ces conditions, il ne semble pas s'agir d'une réaction spécifique, mais bien plutôt, comme l'ont fait remarquer Bezançon et Knud Faber, d'un accident analogue au choc colloïdoclasique qu'on observe, quelquefois, au moment de l'introduction brusque dans le système sanguin d'une substance cristalloïde (comme l'arsénobenzol par exemple) en solution concentrée. Celui-ci se traduit, en effet, par les mêmes symptômes : collapsus cardiaque, hypotension arté-

rielle, dyspnée, modifications brusques de la température. Les auteurs danois fondaient la spécificité de cet accident sur deux faits : la chute brusque de la température et les réactions pulmonaires (Herdreaktionen). Or, cette chute brusque n'est pas constante : elle ne se produit que dans la période précédant la mort. Quant aux manifestations pulmonaires (œdème aigu), elles n'ont rien que de très naturel à cause du déséquilibre circulatoire qui accompagne le choc. D'ailleurs, pour compléter l'assimilation de cet accident à un choc médicamenteux, le Professeur Bezançon a trouvé chez deux de ses malades d'autres modifications sanguines qui sont caractéristiques du choc colloïdoclasique : à savoir, la leucopénie et l'inversion de la formule leucocytaire.

D'ailleurs, cet accident est rare : nous en avons relevé 3 cas sur 88 malades dans les statistiques française et anglaise et toujours avec des doses élevées. *Nous n'avons jamais rien observé de semblable chez nos malades.* Würtzen qui n'emploie que des doses modérées, n'en a jamais vu chez 61 malades.

Le shock, accident grave et mortel, n'est donc pas à redouter.

Jamais, en employant des petites doses comme nous l'avons fait, on n'aura à s'en préoccuper. *Il n'a aucun caractère spécifique, il est uniquement une manifestation de la toxicité des doses élevées de l'hyposulfite d'or.*

II. — Les autres accidents

On peut les diviser en deux catégories suivant qu'ils se produisent immédiatement après la piqûre ou dans des délais assez éloignés.

1. — *Accidents immédiats*

D'après les auteurs qui en ont observé, voici ce qui se passe dans les minutes qui suivent l'injection (dose de 0,50 minimum). Le malade a une sensation de malaise, il a les yeux brillants, se plaint de maux de tête, d'une saveur métallique dans la bouche. Puis, apparaissent des vomissements répétés et quelquefois, mais beaucoup plus rarement de la diarrhée, qui persiste après la cessation des autres manifestations.

Mais la réaction la plus constante, signalée par tous ceux qui ont employé le médicament, c'est l'élévation de température qui survient dans les heures qui suivent l'injection.

Son intensité est en rapport avec la température que présentait le malade avant le traitement. Elle peut atteindre facilement 39° ou 40°. Elle ne dure d'ailleurs pas : 4 ou 5 heures après, la température est revenue à son type normal.

Cependant, Secher a décrit des élévations de température survenant après les injections, mais elles accompagnaient alors d'autres accidents, en particulier les rashes éruptifs. D'après la plupart des auteurs, les réactions tendent à diminuer au cours du traite-

ment (Faber). Seul, Sergent dit que l'accoutumance ne se produit pas et que les accidents ont plutôt tendance à s'exagérer.

Chez les malades que nous avons traités, toute cette symptomatologie a été réduite au minimum : nous avons noté une légère congestion de la face, un malaise général indéfini, une légère accélération du pouls. Nous n'avons observé que très rarement des élévations de température (obs. XIII) : elles se sont produites chez deux malades qui avaient une température vespérale élevée. Ceux qui ne dépassaient pas 39° n'ont présenté que des réactions thermiques insignifiantes qui annonçaient, le plus souvent, d'autres complications (obs. II et X).

Il semble donc qu'avec les doses faibles, même si le malade a une température élevée, on peut éviter les fortes poussées thermiques qui obligeaient les autres cliniciens à garder les malades au lit pendant toute la durée d'une cure. Quant aux réactions immédiates, on peut les considérer comme sans aucun inconvénient. L'on ne verra plus, comme Rist le signale, des malades dont on a interrompu le traitement à cause des réactions violentes, insupportables, qui se reproduisaient après chaque injection.

2. — *Accidents tardifs*

On peut les classer en quatre groupes suivant qu'ils se manifestent par des symptômes cutanés, digestifs, rénaux ou enfin, mais beaucoup plus rarement, par des symptômes hépatiques.

A. — LES SYMPTÔMES CUTANÉS.

On les observe fréquemment, mais ils sont de gravité très variable. Le type le plus habituel que nous avons rencontré consiste en un exanthème avec prurit intense, survenant ordinairement dans la première partie du traitement. Il s'accompagne d'une élévation de température avec frissons, débute de préférence (obs. II, X, XIII), sur le thorax et sur les membres supérieurs pour se généraliser ensuite. Il consiste en éléments maculeux rosés, groupés suivant le type rubéolique ou confluent suivant le type scarlatiniforme. Il disparaît le plus ordinairement en quelques jours, sans laisser de traces.

Quelquefois, cette éruption, au lieu de rétrocéder, évolue vers un accident beaucoup plus grave : l'érythrodermie que nous n'avons jamais constatée mais dont les auteurs ont signalé la possibilité. Débutant par les mêmes phénomènes généraux, elle s'étend, sous forme de plaques ortiées de grande dimension, reposant sur un fond d'œdème et de congestion intense, du tronc à la face puis aux membres qu'elle envahit entièrement. Elle dure de 5 à 6 semaines et se termine par une desquamation en squames larges et épaisses.

Léon Bernard fait remarquer que ces accidents ne diffèrent pas de ceux qu'on observe au cours de l'intoxication arsénicale.

B. — LES SYMPTÔMES DIGESTIFS.

On peut observer des symptômes buccaux ou pharyngés et des symptômes intestinaux.

a) *Symptômes buccaux ou pharyngés.*

Ils sont très fréquents, mais peu graves. Il s'agit le plus souvent de stomatite ou de pharyngite de type érythémateux banal (obs. X, XI, XII) ou de type herpétique. Dans un cas (obs. VI), nous avons observé des accidents localisés au niveau du plancher de la bouche et de la face inférieure de la langue. Il s'agissait d'érythème bulleux à type d'hydroa buccal. Le seul signe fonctionnel est la dysphagie cependant gênante (obs. XII). Ces énanthèmes s'accompagnent d'une réaction fébrile. Ils ont tendance à disparaître très rapidement.

Néanmoins, chez un de nos malades (obs. XII), ces accidents se reproduisaient à chaque nouvelle injection. Ils s'étaient étendus à la muqueuse recouvrant les aryténoïdes. Cependant, le malade n'avait jamais présenté de lésions laryngées.

L. Bernard rapporte un cas de stomatite érythématopultacée avec glossite marginale ulcéreuse très douloureuse et un autre cas où il se produisit des exulcérations palatines.

b) *Symptômes digestifs proprement dits.*

L'anorexie et les vomissements que signalent les autres auteurs n'ont été rencontrés qu'une fois par nous dans l'observation que nous rapportons page 8. Quant à la diarrhée, elle est une complication si fréquente de la tuberculose pulmonaire qu'il est difficile de la mettre sur le compte de la médication. Nous l'avons observée assez souvent pendant le traitement (obs. VII, XII, XIII); une fois même elle a pris une

allure grave (obs. VII), mais elle existait avant le traitement.

c) *Symptômes rénaux.*

Pour Sécher et pour Sayé, l'albuminurie est une manifestation si fréquente que tous les cas traités en ont présenté.

Mais, d'après les auteurs danois, qu'elle apparaisse au début ou à la fin du traitement, qu'elle varie entre de légères traces ou plusieurs grammes 0/00, elle a un caractère constant, c'est sa fugacité. Sayé les divise en 3 catégories :

Intense, subite mais brève ;

Légère continue ;

Légère intermittente.

Nous n'avons observé, pour notre part que 3 fois sur 18 malades (obs. III, X, XIII), une albuminurie légère transitoire : une fois, il s'agissait de traces aussitôt disparues ; les deux autres durèrent environ 8 jours au taux moyen de 2 gr. et 1 gr. 50 par litre d'urine. Cette albumine très acétosoluble donnait dans le tube d'Esbach un trouble colloïdal qui ne précipitait pas.

Mais chez deux de nos malades elle prit un caractère plus grave. Nous jugeons utile de rapporter ces deux observations en détail :

B..., 20 ans.

Il s'agissait au moment de son entrée au Perron, le 14 novembre 1925, d'un tuberculeux pulmonaire évoluant depuis plus d'un an, très amaigri et très asthénisé. Il présentait une tuberculose cavitairé du sommet droit mais avec tendance

à la limitation fibreuse, une symphyse pleurale à gauche développée à la suite d'une pleurésie sans autres signes. A l'examen du cœur qui était à un rythme rapide (120) on entendait dans la région mésocardiaque un bruit systolique râpeux à caractère de frottement; il n'existait pas de signes d'insuffisance cardiaque.

Traitement commencé le 3 février 1926.

Aucun accident, sauf une réaction fébrile isolée à la première injection, jusqu'au 8 mars. A ce moment le malade a reçu 2 gr. 50, il apparaît un léger disque d'albumine dans les urines. Cette albuminurie persiste pendant 45 jours, les 10 premiers jours à un taux minime, puis pendant 2 jours énorme quantité de 8 grs environ. On n'a pas recherché les cylindres. A ce moment pas d'oligurie, pas d'œdèmes. Mais un dosage d'urée dans le sang fait le 18 mars donne 0 gr. 71 0/00.

La quantité d'albumine diminue progressivement; on n'en décèle plus à partir du 23 avril. Mais l'état général devient mauvais : anorexie absolue, amaigrissement (61 à 55 kgs), diarrhée profuse continue. Le foie et la rate sont augmentés de volume. Le malade meurt le 13 mai, après avoir présenté pendant quelques jours de l'albuminurie massive et un ictère franc généralisé, avec signes d'insuffisance hépatique : hémorragies nasales et intestinales.

L'autopsie a pu être pratiquée :

Dans les deux poumons : spélonques disséminées dans du tissu fibreux. Symphyse pleuropéricardique.

Les reins sont gros, œdématiés; la rate est volumineuse (440), lésions peu importantes de tuberculose.

Examen anatomo-pathologique (Docteur Bouchut) :

Infiltration amyloïde discrète du foie et des reins localisée aux glomérules) massive de la rate; les reins ne présentent pas de lésions du tissu interstitiel.

C..., 21 ans.

Soigné à l'Hôtel-Dieu en 1920 pour pleuro-péritonite bacillaire entre au Perron le 30 mars 1925 : malade peu fébrile (36°8-37°8) toussant et crachant peu.

Lésions cavitaires du sommet droit avec infiltration du

reste du lobe supérieur; début de ramollissement du sommet gauche.

Lésions laryngées débutantes.

Quand on le met au traitement, le 12 février, la tuberculose évolue : température $36^{\circ}8$ à 38° , extension des lésions, amaigrissement notable malgré la cure.

Le 18 février : la température monte à 39° vers 9 h. du soir, plusieurs vomissements. Le lendemain la température est tombée mais les urines sont rares, foncées, presque noires. Le 20 apparition d'une légère teinte ictérique des conjonctives : foie un peu augmenté de volume, pigments biliaires dans l'urine.

Le 26 ces phénomènes ont disparu : la diurèse est normale, plus de subictère mais on trouve dans les urines un disque d'albumine. Depuis cette date jusqu'au dernier examen pratiqué (octobre 1926) l'albuminurie a persisté à un taux moyen de 5 grs. Pas d'imperméabilité rénale ni aux chlorures, ni à l'urée (0,25 0/00 dans le sang).

L'épreuve du bleu est normale. L'albuminurie ne cède ni au régime lacté, ni au repos complet. D'ailleurs l'état du malade ne s'aggrave pas et les lésions pulmonaires ne semblent pas évoluer.

D'autres auteurs ont observé une véritable néphrite. Nous rapportons le résumé de deux observations.

L'une de Scheel : tuberculeux pulmonaire de 27 ans ayant présenté pendant le traitement des accidents graves : anorexie, diarrhée, vomissements. Après la dernière injection (1 gr.), grosse quantité d'albumine, anurie complète, mort en deux jours. A l'autopsie, lésions de dégénérescence des tubes contournés.

L'autre de Jansen : Malade de 30 ans, reçoit en quatre jours l'énorme quantité de 3 gr. d'hyposulfite d'or. Albuminurie avec cylindrurie, augmentation de l'urée sanguine, mort rapide en quelques jours.

Lésions rénales : dégénérescence des tubes contournés avec desquamation de l'épithélium. Infiltration leucocytaire de la substance interstitielle.

En résumé, l'ensemble de ces cas montre qu'on peut observer sous l'action directe de l'hyposulfite d'or des accidents rénaux qui vont de la simple albuminurie à la néphrite suraiguë, amenant la mort en quelques jours. On ne peut s'étonner de ces faits sachant la toxicité élevée de l'or, sa localisation et son élimination élective par l'appareil rénal. Tout n'est qu'une question de doses : avec des doses faibles, nous avons observé des accidents moins graves.

d) *Les symptômes hépatiques.*

On les rencontre beaucoup plus rarement. On peut voir dans une des observations précédentes (p. 79) que les manifestations rénales ont été précédées par des symptômes hépatiques, d'ailleurs assez réduits : subictère, pigments biliaires dans les urines, augmentation de volume du foie et qui ont disparu rapidement.

Bezançon rapporte une observation d'un ictère sa-nochrysien typique : ictère franc avec coloration des téguments, avec pigments biliaires dans l'urine, sans décoloration des selles, qui a duré 3 ou 4 semaines.

Ainsi l'on voit par cette longue étude que l'hyposulfite d'or provoque des réactions au niveau de la peau, de la muqueuse buccale et des principaux organes d'élimination : foie, reins, intestins. Mais ces accidents qui étaient fréquents avec les doses élevées du médicament ne paraissent pas justifier les alarmes qu'a

provoquées la méthode au début de son application.

En effet, l'emploi des petites doses, longtemps répétées, nous a fourni un pourcentage peu important d'accidents. Nous le résumons dans le tableau suivant :

1° Accidents bénins ayant interrompu provisoirement le traitement :

Erythèmes, 3 sur 18 malades, soit.....	17,5 %
Enanthèmes buccaux, 4 sur 18 malades, soit.	22 %
Albuminurie transitoire, 3 s. 18 malades, soit.	17,5 %

2° Accidents qui ont interrompu définitivement le traitement :

Albuminuries durables, 2 sur 18 malades, soit.	11 %
--	------

Mais, cependant, l'on nous objectera que deux malades (obs. VII-XIII) sont morts en plein traitement et qu'un autre a succombé peu de temps après avoir présenté des accidents rénaux.

Faut-il attribuer à la seule action du médicament ces trois cas de mort ? Reprenons les faits :

Dans l'obs. VII, les lésions intestinales que présentait le malade avant le traitement, se sont aggravées; finalement, une perforation intestinale s'est produite, qui a provoqué une péritonite mortelle.

Bien que le médicament s'élimine aussi par l'intestin, on ne peut invoquer son influence défavorable : les lésions auraient probablement évolué sans lui.

Les deux autres malades ont présenté des signes cliniques : diarrhée profuse, albuminurie massive, hépatosplénomégalie, ictère, qui ont fait porter le dia-

gnostic de dégénérescence amyloïde (confirmé par l'examen histologique dans un cas). La forme cavitaire largement suppurante qu'ils avaient peut suffire à l'expliquer.

D'ailleurs (dans l'observation XIII), l'albuminurie provoquée par le médicament a été passagère et est survenue 8 mois avant la mort.

Il reste le malade dont nous avons rapporté l'observation p. 77. Ici, les accidents terminaux ont suivi de très près les symptômes rénaux (moins de deux mois). L'évolution rapide du malade semble donc devoir être mise pour une part sur le compte de la médication.

Il importe donc, avant de soumettre des malades à la cure d'hyposulfite, d'écarter systématiquement tous ceux, qui présentent des lésions rénales, hépatiques ou intestinales évidentes, d'explorer méthodiquement chez ceux qui seront suspects par les épreuves habituelles, le fonctionnement hépatique et rénal. Si l'on décèle le moindre trouble, il vaudra mieux s'abstenir car on risquerait de provoquer des accidents sérieux.

Ces restrictions faites, on pourra entreprendre sans danger, chez des malades jeunes, sans tare hépatique ou rénale, un traitement par l'hyposulfite d'or, avec les doses que nous avons employées. Il pourra encore se produire dans ces conditions des incidents, mais toujours bénins : exanthèmes, stomatites, albuminuries légères et passagères. On interrompra le traitement pendant quelques jours : ils disparaîtront, le plus souvent, sans récidiver une seconde fois.

En ce qui concerne la pathogénie des accidents,

cette étude nous conduit à nous ranger à l'opinion de ceux qui, ayant étudié la question (MM. L. Bernard, E. Rist en France; Pfeffer, Ulrici, en Allemagne) les mettent sur le compte d'une intoxication métallique. Il n'y a aucune analogie, contrairement à ce qu'ont prétendu les auteurs danois, entre ceux-ci et les manifestations du choc tuberculinique. Il faut, d'ailleurs, employer des doses fortes pour voir se produire des accidents qui pourraient prêter à confusion. Et, comme le dit M. Rist, « ni la régularité, ni l'allure des réactions thermiques, ni les réactions focales consécutives à l'injection de tuberculine ne se retrouvent ici ».

Une autre preuve qu'il ne s'agit pas d'intoxication par les poisons tuberculeux libérés, c'est qu'on observe les mêmes réactions chez des sujets non tuberculeux. MM. Pfeffer, Ulrici ont essayé le médicament sur des sujets sains. MM. Fournier et Mollaret ont traité des syphilitiques et des blennorrhagiens : les mêmes réactions fébriles, les mêmes accidents buccaux et cutanés se sont produits.

Il s'agit donc bien d'intoxication métallique comme on peut en observer avec le mercure, le cuivre. Mais celle-ci peut être réduite à sa plus simple expression, en employant les doses de 0,002 à 0,006 par kilog. Elle n'empêchera jamais d'achever un traitement commencé.

CHAPITRE IV

Les indications et les contre-indications du traitement par l'hyposulfite d'or

Nous avons vu, au chapitre II, qu'un certain nombre de cas permet d'attribuer à l'hyposulfite d'or une action sur les lésions tuberculeuses pulmonaires. Celles-ci semblent refroidies : on assiste à la transformation d'une forme à développement rapide en une forme à marche torpide. Les cas que nous apportons pour soutenir cette opinion sont peu nombreux. Mais il nous semble que leur proportion aurait été plus considérable si nous avions su exactement, depuis le début de nos essais, à quelles formes cliniques il fallait s'adresser.

Il importe donc maintenant de préciser les indications et les contre-indications du médicament. Pour les dégager, nous nous baserons sur les cas que nous avons observés.

I. — Les indications

Tout d'abord, il semble inutile de soumettre au traitement les formes strictement unilatérales : celles-ci sont justiciables du traitement habituel (cure d'air et de repos, alimentation rationnelle, pneumothorax).

Les formes cliniques qui rentrent dans le cadre de la phthisie fibreuse ne constituent pas non plus une indication primordiale : les quelques cas que nous avons traités n'ont pas paru influencés.

Mais il reste un très grand nombre de malades en présence desquels la thérapeutique demeure impuissante : ce sont ceux qui présentent des formes bilatérales en pleine évolution. En effet, si le pneumothorax est impossible et si, malgré le traitement hygiénodététique, on assiste à la marche toujours envahissante des lésions on n'a plus qu'à attendre, sans recours, l'évolution fatale.

Or c'est sur ces formes que l'hyposulfite d'or, comme nous l'avons vu, semble agir avec le plus d'efficacité.

Les signes d'évolution : l'amaigrissement pourvu qu'il ne s'agisse pas de cachexie, la fièvre même élevée pourvu qu'elle soit d'un type régulier, les hémoptysies, l'intensité des signes physiques bien loin d'être un empêchement à l'établissement de la cure sont, au contraire, une indication, tout au moins dans les conditions où nous avons employé le médicament.

Mais les malades mis au traitement doivent remplir deux conditions essentielles :

1° Ils doivent être jeunes.

En effet, dans ce cas, leur organisme n'aura pas été soumis comme celui de sujets plus âgés aux causes multiples d'intoxication qui diminuent la capacité fonctionnelle des appareils d'élimination. Ils pourront donc subir sans inconvénient sérieux l'action de l'hyposulfite.

2° Leur tuberculose doit évoluer depuis peu.

On comprend facilement que plus les lésions seront prises au début, plus le médicament aura de chances d'agir sur elles. Aucune méthode n'est capable d'enrayer le développement d'énormes lésions tuberculeuses évoluant depuis longtemps.

.. Il nous semble donc que les malades présentant des formes bilatérales évoluant franchement, pourvu qu'ils soient jeunes, et que l'infection soit de début récent, sont susceptibles d'être améliorés par une cure d'hyposulfite d'or, à doses faibles.

II. — Les contre-indications

Elles sont faciles à préciser. Il faut d'abord se rappeler l'action nocive de l'hyposulfite sur les reins et le foie.

On ne devra donc jamais mettre au traitement des tuberculeux pulmonaires présentant des signes d'insuffisance rénale (ou même une simple albuminurie) et des signes d'insuffisance hépatique. On risquerait de déclencher des accidents sérieux.

L'insuffisance cardiaque de quelque origine qu'elle soit (symphyse, lésions valvulaires mal compensées) doit faire renoncer au traitement.

En somme ,on doit s'adresser à des tuberculeux pulmonaires sans aucune tare organique.

Enfin, bien que le traitement soit supporté par ces malades, il est inutile d'essayer l'hyposulfite d'or sur des tuberculeux arrivés à la période ultime de leur maladie (cavitaires anciens, formes bronchopneumoniques à évolution très rapide).

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

A.,, étudiant, 19 ans.

Métis indochinois habitant la France depuis 10 ans.

Dysenterie contractée en Indo-Chine à l'âge de 4 ans.

Bonne santé habituelle jusqu'en décembre 1924.

A cette époque pleurésie de la base droite : amaigrissement de 8 kilogs puis apparition de troubles digestifs : coliques, douleurs abdominales, dont le maximum est au niveau de l'hypochondre droit, qui le font entrer en avril 1925 dans le service du Professeur Roque : à ce moment les selles sont décolorées mais ni ictère, ni diarrhée, ni syndrome dysentérique, foie gros et douloureux. On pense à une atteinte hépatique d'origine tuberculeuse avec réaction péritonéale.

Entre au Perron le 22 juin 1925 : malade très asthénisé, très amaigri (52 kgs, 1 m. 72), température à grandes oscillations dépassant fréquemment 39°, toux fréquente, diarrhée persistante.

A l'auscultation :

Au sommet droit : souffle tubaire, râles humides nombreux, gargouillements même perçus dans la fosse sus-épineuse et sous la clavicule.

Au sommet gauche : râles humides inspiratoires et expiratoires plus marqués après la toux en avant et en arrière.

A la radioscopie :

A gauche : lobe supérieur uniformément obscur.

A droite : sommet complètement obscur ne s'éclairant pas. Pommelures sous-claviculaires disséminées dans toute la moitié du poumon. Pas d'images cavitaires.

A l'examen de l'abdomen : palpation douloureuse de l'étage sus-ombilical. Le foie déborde de 3 travers de doigt les fausses côtes. La tension est de 105/60. Le pouls est à 100.

Traitement au stovarsol qui tarit la diarrhée.

Le 24 juillet 1925, premier traitement par l'hyposulfite double d'or et de sodium qui se termine le 2 décembre 1925 sans aucun accident.

A partir de ce moment l'état général s'améliore, l'appétit devient satisfaisant, la courbe pondérale est ascendante, les oscillations thermiques diminuent d'amplitude. La température se stabilise autour de 38° puis à partir du mois d'octobre elle ne dépasse pas 37°8.

A l'examen pulmonaire, grosse amélioration des signes physiques :

A droite : dans la fosse sus-épineuse râles humides peu nombreux, surtout nets après la toux; sous la clavicule retentissement de la voix et de la toux mais sans caractère déchirant.

A gauche : disparition des signes sous-claviculaires, craquements assez espacés dans la fosse sous-épineuse.

Le schéma radioscopique montre une régression nette des pommelures sous-claviculaires droites. Les deux sommets restent opaques ne s'éclairant pas à la toux.

Le malade ne crache presque plus. On trouve toujours des Bacilles peu nombreux, courts et granuleux. Inoculation de 2 cmc. de crachats à un cobaye (M. Rousset). Sacrifié, il présentait : un peu de pus au point d'inoculation; ganglions inguinaux peu augmentés de volume, mais un ganglion caséux au niveau de la colonne vertébrale. Rien à la rate ni aux poumons. Un frottis avec la sérosité ganglionnaire ne montre pas de Bacilles.

Deuxième traitement du 3 février au 29 mai (8 gr.) sans incident.

Apparition d'un ganglion cervical gauche qui a suppuré et d'une lésion cutanée au niveau du menton constituée par une infiltration du derme avec peau recouvrante ulcérée. Amélioration par la radiothérapie.

Amélioration considérable : malade a engraisé de 11 kilos 500, la température est normale, l'expectoration est réduite à

deux crachats par jour. Les signes physiques ont très notablement diminué, on n'entend plus que quelques râles crépitants dans la fosse sus-épineuse et le long de la colonne vertébrale.

Mais dans le courant du mois de juin rechute manifeste : le malade perd 5 kilos, la température monte à 38°, le soir, expectoration plus abondante et de nouveau bacillifère.

Au sommet droit en avant et en arrière : râles humides et craquements, ceux-ci étant plus confluent en arrière. D'ailleurs, cette poussée évolutive dure peu.

On remet le malade à un troisième traitement le 23 juillet 1926. A la fin d'octobre, le malade a reçu 5 gr. L'amélioration se reproduit : le malade reprend 3 kilos; température normale, expectoration réduite à un crachat nummulaire. Pas de bacilles à l'homogénéisation.

Au mois d'octobre 1926 (le malade est toujours en traitement), examen :

Sommet gauche : respiration assez soufflante sans aucun signe surajouté.

Dans la presque totalité du poumon droit : submatité avec exagération des vibrations, obscurité respiratoire sans adventices, on ne trouve que sous la clavicule et dans la fosse sous-épineuse des bruits superficiels analogues à des frottements.

Radioscopie : Sommet gauche légèrement voilé s'éclaire un peu.

Sommet droit beaucoup plus sombre. Ombre sous-claviculaire peu étendue parsemée de quelques taches plus foncées.

OBSERVATION II

C... Jean, tisseur.

Depuis 1920 bronchites tous les hivers, mais sans atteinte de l'état général.

Début des premiers signes fonctionnels en janvier 1925 : toux, expectoration, pas d'hémoptysie. Le malade se met au repos, fait des séjours dans différents hôpitaux; finalement il entre au Perron le 10 août 1925.

A ce moment, assez bon état général, n'ayant maigri que de

4 kilos, mais toux fréquente et expectoration abondante. Pas de troubles digestifs.

Tuberculose fibrocaséuse bilatérale : à droite, signes géodiques nets en arrière dans le lobe supérieur; signes de ramollissement en avant sans signes de spélonques. A gauche, craquements nets dans la fosse sus-épineuse indiquant un début de ramollissement.

A la radio : A droite, pommelures légères sus-claviculaires; sous la clavicule, image cavitaire unique entourée d'une zone sombre assez étendue; à gauche, sommet gris uniformément ne s'éclairant pas à la toux.

Trois mois de séjour au sanatorium : amélioration légère de l'état général, mais la température ne se régularise pas; il fait de temps en temps des poussées à 39° le soir pendant 5 à 6 jours.

Traitement par l'hyposulfite d'or du 2 février 1926 au 10 juin (7,75).

A ce moment l'état du malade s'est aggravé : température à grandes oscillations (37°5-39°); le malade maigrit.

Expectoration abondante, 60 à 70 cc.

L'infiltration du sommet gauche s'étend : on entend des râles très nombreux sous la clavicule et dans la fosse sous-épineuse.

Accidents. — Le soir de la troisième injection, réaction fébrile à 40° avec céphalée et sensation d'abattement; le lendemain, érythème scarlatiniforme qui débute à la nuque et à la face pour s'étendre progressivement aux membres; prurit intense; disparition en quatre jours. Pas d'albuminurie.

A la fin du traitement :

1° La température est normale. L'apyrexie complète dure pendant plus de deux mois jusqu'à la sortie du malade.

2° Augmentation de poids de 2 kilos 500.

3° L'expectoration est tombée au-dessous de 10 cc.; elle renferme encore des Bacilles de Koch.

4° Les signes physiques ont regressé : disparition des adventices; au sommet gauche, on n'y trouve que de la submatité et une respiration soufflante. Signes cavitaires toujours perçus à droite, mais avec tendance à l'assèchement.

Pas de modifications des signes radiologiques.

Le malade sort à la fin d'août se sentant très amélioré,

OBSERVATION III

M..., 23 ans, garçon de restaurant.

Début insidieux au mois de juin 1925 : asthénie, toux, sueurs nocturnes, mais le malade travaille jusqu'en octobre. A ce moment, séjour à la campagne.

Il entre au Perron au mois de février 1926, après un séjour dans le service du Professeur Roque, son état s'aggravant très rapidement.

Il est en pleine poussée évolutive durant depuis deux mois : la température de type rémittent oscille entre 37° et 40°; malgré la toux émétisante et incessante, l'expectoration est peu abondante (10 à 20 cc.). Le malade est très affaibli, ne quitte pas son lit, mange à peine, présente des sueurs abondantes. Enfin, il a maigri de 12 kilos. Tension : 110/60. Pouls rapide à 110.

Signes pulmonaires bilatéraux : A droite, lésions peu étendues, mais on entend dans la fosse sus-épineuse de gros râles humides indiquant des lésions déjà avancées; à gauche, lésions beaucoup plus étendues : signes cavitaires au sommet avec infiltration du reste du lobe supérieur gauche, on entend des râles bulleux jusqu'à la pointe de l'omoplate.

On n'a pu faire la radioscopie à l'entrée à cause de l'état du malade. Elle avait été faite au mois de novembre chez le Professeur Roque. On avait noté à droite : sommet complètement opaque; à gauche : ombre interlobaire (scissurite probable).

Traitement du 10 février au 1^{er} juin 1926 (6 gr.).

Incidents :

1° Eruption de vésicules d'herpès typiques dans le sillon gingivolabial, sur la face interne des joues et les piliers du voile, mais le malade dit avoir eu déjà des éruptions semblables.

2° Pendant 8 jours, du 5 au 12 mars, disque moyen d'albumine dans les urines. Dosage d'urée : 0 gr. 80 0/00. Pas d'autres signes d'insuffisance rénale.

Résultats :

La toux et les sueurs nocturnes ont disparu très rapidement. La température s'est mise très rapidement à un type

normal : le malade reste complètement apyrétique depuis plus de trois mois. Les Bacilles absents à un premier examen ont réapparu très peu nombreux à l'homogénéisation.

Régression considérable des signes physiques.

Plus d'adventices au sommet droit.

A gauche, les râles très nombreux qui atteignaient la pointe de l'omoplate au premier examen, sont localisés strictement au niveau de la fosse sus-épineuse. Au sommet on perçoit toujours quelques râles à timbre métallique avec retentissement léger de la voix et de la toux.

A la radioscopie : Voile discret du sommet droit. Sommet gauche très obscur centré d'une tache claire (spélonque); de plus, on voit sous la clavicule une ombre triangulaire assez nettement délimitée.

Deuxième traitement en cours : Au début de novembre (3 gr. 20). L'amélioration persiste : malade apyrétique qui a engraisé de 5 kilos, ne crache presque plus.

OBSERVATION IV

Q..., 16 ans, ferblantier.

Début assez lent de l'affection en mars 1925 par une diminution progressive des forces, mais sans autres phénomènes : ni température ni signes fonctionnels. Etat stationnaire jusqu'en janvier 1926, malgré un séjour à la campagne.

Entre au Perron le 4 mars 1926 :

Malade petit, légèrement amaigri (49 kilos), qui tousse et crache peu, dont la température oscille entre 37°5 et 38°. Tension de 105/60. Pas de troubles des fonctions digestives.

A ce moment, lésions unilatérales localisées au sommet droit : râles inspiratoires peu nombreux apparaissant surtout après la toux.

A la radioscopie : image de lobite supérieure droite très nettement limitée par la scissure interlobaire.

Malgré la cure sanatoriale, le malade a perdu un kilo depuis son entrée, la température s'est élevée et oscille entre 37-38°5 et même 39°. Les lésions du sommet droit paraissent rapidement évolutives avec un caractère de ramollisse-

ment progressif : submatité, râles bulleux très nombreux disséminés sous la clavicule, dans les fosses sus et sous-épineuse du poumon droit. On ne trouve pas de signes nets du côté gauche.

Traitement par l'hyposulfite d'or du 8 mai au 17 août 1926 (7.20) sans accident.

Au mois d'août, la température s'est stabilisée entre 36°5 et 37°5; le malade a repris 5 kilos.

On a l'impression très nette d'un assèchement des lésions : en effet, dans la fosse sus-épineuse droite, au lieu des très nombreux râles humides qu'on entendait, on ne perçoit plus qu'une respiration très soufflante aux deux temps avec quelques frottements.

Le malade part à ce moment se faire opérer d'un volumineux abcès de la marge de l'anus consécutif à une fistule anale que le malade présentait avant le traitement. Quand le malade revient, il a maigri de 3 kilos et sa température présente quelques irrégularités à cause de la suppuration persistante.

On soumet le malade à un deuxième traitement qui est en cours : l'état général redevient de nouveau excellent; les signes pulmonaires n'ont pas varié depuis le dernier examen : respiration très soufflante au sommet droit avec retentissement de la voix et de la toux. Le lobe supérieur droit paraît plus opaque aux Rayons X que lors du premier examen. Cependant les Bacilles de Koch n'ont pas disparu de l'expectoration qui est très peu abondante.

OBSERVATION V

B..., 17 ans, sans profession.

Bonne santé habituelle.

Début progressif fin 1925. En janvier 1926, un examen radioscopique a montré un voile du sommet gauche; il y a des Bacilles de Koch dans les crachats. En février, hémoptysie peu abondante.

Le malade, qui a maigri de 6 kilos, à son entrée au Perron

en mars 1926, est très nettement fébrile (température vespérale dépassant toujours 38°), a des sueurs nocturnes très abondantes. Il tousse et crache peu, mais ses crachats sont très purulents.

Lésions strictement localisées au sommet gauche : pluie de râles sous-crépitants, inspiratoires et expiratoires ainsi que sibilances et crépitations plus fines et mobiles.

Un pneumothorax est institué au mois de mars que l'on continue jusqu'au 15 juillet. On est obligé de l'abandonner à ce moment, la pression étant toujours positive.

La cure sanatoriale combinée au pneumothorax ne l'a pas amélioré définitivement : il a pris 2 kilos seulement, sa température a des oscillations de 1°5. Les mêmes signes persistent à gauche et de plus à la radioscopie est apparu un voile sur le sommet droit. On n'entend cependant pas de bruits surajoutés de ce côté.

Le traitement est commencé le 20 juillet 1926. Au 15 novembre, le malade avait reçu 6 gr.

Au dernier examen : malade rigoureusement apyrétique : température 36°5-37°1, qui a engraisé de 5 kilos (56 à 61); l'expectoration est réduite à un ou deux crachats par jour.

Signes physiques : Aucun signe au sommet droit.

Au sommet gauche : submatité, diminution du murmure vésiculaire, râles assez superficiels disséminés en avant et en arrière suivant le trajet scissuraire.

A la radioscopie : Sommet droit s'éclaire bien.

Sommet gauche toujours obscur s'éclairant mal à la toux. Pas d'ombre nette dans le reste des champs pulmonaires.

OBSERVATION VI

L..., 18 ans, manœuvre.

Début apparent de l'affection pulmonaire en mai 1924 par les signes habituels : amaigrissement, asthénie, signes fonctionnels, pas d'hémoptysie.

A son entrée au sanatorium en juillet 1924 c'est un malade ayant gardé un aspect infantile, peu fébrile (maximum 38°), présentant une tuberculose ulcérocaséeuse bilatérale prédominant à gauche.

Malgré la cure sanatoriale, il engraisse peu (1 kilo 500).

Des lésions laryngées sont apparues en décembre 1924 : légère ulcération de la corde vocale gauche.

Traitement par l'hyposulfite d'or du 21 juillet 1925 au 3 décembre (8 gr.).

Au moment où commence le traitement :

Malade nettement fébrile (maximum 38°5) qui recommence à maigrir, dont les lésions ont tendance à s'étendre :

A gauche au sommet en avant : craquements humides.

En arrière : dans les fosses sus et sous-épineuses, râles et craquements inspiratoires avec souffle tubaire.

Au sommet droit, bouffée de râles inspiratoires, mais beaucoup moins nombreux qu'à gauche.

A la radio : Sommets uniformément gris.

Pommelures bilatérales descendant jusqu'à la pointe de l'omoplate, il semble qu'il y ait de petite spélonques dans la partie moyenne du poumon gauche.

Au cours du traitement on a constaté une augmentation de poids (4 kilos), une régularisation très nette de la température (qui ne dépasse plus 37°5), une diminution très considérable de l'expectoration (mais les Bacilles absents à un premier examen ont réapparu avant la fin).

Les signes laryngés se sont modifiés : l'ulcération de la corde vocale s'est cicatrisée.

Les signes physiques ont très notablement régressé :

A droite, on n'entend plus aucun bruit adventice ni sous la clavicule, ni en arrière.

A gauche, on entend toujours des râles sous-crépitaux, mais en arrière aucun râle, seulement une respiration très soufflante.

A la radio : on constate :

Sommets très opaques, pommelures sous-claviculaires très discrètes à gauche, avec une petite image cavitaire.

Mais deux mois après, au début de février, bien que le malade soit en très bon état général, il se remet à tousser et à cracher, les signes pulmonaires ont la même intensité du côté gauche; de petites ulcérations sont apparues sur le bord libre des cordes vocales.

On recommence un traitement le 22 février 1926. Mais le 1^{er} avril, après avoir reçu 3 gr., le malade demande à sortir pour aller au sanatorium d'Hauteville.

OBSERVATION VII

R..., 24 ans, mouleur.

Début brusque en octobre 1924 par un violent point de côté droit : à partir de ce moment, toux et amaigrissement progressif.

En février 1925, pneumothorax droit qu'on arrête au bout d'un mois à cause d'une symphyse. Peu de temps après, phrénicotomie droite (Professeur Bérard).

Entre au Perron le 25 juillet 1925.

Malade très amaigri (55 kilos), en mauvais état général, toussant et crachant beaucoup.

Lésions bilatérales : au sommet gauche, signes de ramollissement peu étendus.

A droite : signes géodiques dans la partie antéro-externe du lobe supérieur droit.

Examen radioscopique confirmatif. Tension 110/70. Légère diarrhée.

Le malade mis à la cure sanatoriale ne s'améliore pas : température à grandes oscillations dépassant 39°5, amaigrissement (54 kilos), sueurs nocturnes, les signes stéthoscopiques de ramollissement s'accroissent à gauche.

Traitement par l'hyposulfite d'or du 31 octobre 1925 au 2 janvier 1926 (7 gr. 40), sans aucun incident.

A ce moment, la température s'est considérablement abaissée : elle dépasse rarement 37°8. Expectoration très réduite (4 à 5 crachats par 24 h.) : pas de bacilles.

Inoculation à un cobaye de 2 cc. de crachats; après deux mois, on trouve un abcès au point d'inoculation, un gros tubercule mais non caséux du mésentère; des granulations miliaires dans le foie. Rien, ni à la rate ni au poulmon.

A l'auscultation : amélioration évidente à gauche où on ne retrouve plus aucun signe de ramollissement. A droite, souffle cavitairé, mais pas de gargouillements. Râles humides

épars sous la clavicule et dans le creux de l'aisselle. Mais cette amélioration ne persiste pas. Un mois après : température à 38°7 le soir. Anorexie. Amaigrissement. Diarrhée légère.

Deuxième traitement du 17 mars au 25 juin 1926 (6 gr. 75).

Malgré celui-ci, nouvelle poussée évolutive pulmonaire accompagnée d'une diarrhée grave.

Le 1^{er} juillet 1926, le malade présente une crise abdominale douloureuse qui fait penser à une perforation intestinale. Le malade meurt quelques jours plus tard avec des signes de péritonite localisée. La nécropsie confirme le diagnostic.

OBSERVATION VIII

R... Marcel, 17 ans, livreur.

Début en février 1924 : sueurs nocturnes, expectoration purulente, pas de température.

Malade entre au Perron le 13 mai 1925 :

A ce moment, légère atteinte de l'état général. Lésions strictement unilatérales, tuberculose fibrocaséuse du lobe supérieur gauche.

Pneumothorax pendant 3 mois. Amélioration nette, mais en octobre apparition de signes liquidien du côté du pneumo, ce qui le fait cesser. D'ailleurs, les signes de ramollissement ne se sont pas modifiés. Bien plus, il apparaît au sommet droit des signes d'infiltration : craquements et râles humides après la toux. La température s'élève de nouveau, le malade maigrit (même poids qu'à l'entrée, 52 kilos 500).

Traitement par l'hyposulfite d'or du 26 octobre 1925 au 1^{er} février 1926 (8 gr.), sans incidents.

On constate au mois de décembre une amélioration très nette des signes d'infiltration du sommet droit : aucun adventice. Les lésions du sommet gauche paraissent s'être réduites considérablement : on ne trouve plus qu'une respiration très soufflante avec retentissement de la voix et de la toux sans adventices. A la base, à la place des signes liquidien, on ne trouve que de l'obscurité respiratoire et quelques frottements. La température est maintenant régularisée (36°8-37°6), le malade crache moins, les Bacilles de Koch ont même dis-

paru, mais seulement pour un temps. Le poids reste stationnaire.

L'amélioration persiste jusqu'au mois de mars : à ce moment on note successivement l'apparition d'un foyer de corticopleurite à la base droite, de signes liquidien à la base gauche : la ponction ramène un liquide purulent. Enfin l'état du malade s'aggrave : signes de tuberculose évolutive du poumon droit. Décès survenu quelque temps après la sortie du malade qui a lieu le 1^{er} avril 1926.

OBSERVATION IX

B... Jean, 20 ans, peintre.

Ostéite chondrosternale à 18 ans opérée par le Docteur Durand.

Début de l'affection pulmonaire en juillet 1924 : asthénie, toux, expectoration : il cesse son travail en septembre.

Entre au Perron le 13 octobre 1924. A ce moment, malade en mauvais état général, considérablement amaigri (49 kilos), toussant et crachant beaucoup. Température à grandes oscillations (37°5-39°).

Les signes physiques sont ceux d'une tuberculose bilatérale évolutive largement excavée surtout à gauche; signes confirmés par la radioscopie.

Rien aux autres appareils. Tension de 110/70. Pas de troubles digestifs.

Malgré la cure sanatoriale prolongée du mois d'octobre 1924 au mois de juillet 1925, le malade perd régulièrement du poids (49 à 45 kilos). Température toujours très oscillante (37°2-38°8). Mauvais état général : la tension est de 100/70. Une légère diarrhée est apparue.

Traitement par l'hyposulfite double d'or et de sodium du 22 juillet au 2 décembre (7 gr. 80), sans aucun accident.

Résultats : La température est d'un type beaucoup moins élevé : elle dépasse rarement 38°.

Arrêt de l'amaigrissement : prise de 4 kilos.

Diminution assez nette de l'expectoration : pas de disparition des Bacilles de Koch.

Mais aucune modification appréciable des signes physiques et radiographiques.

Cependant le malade se sentant amélioré demande à sortir. Il se remet à travailler. Mais trois mois après il est obligé de rentrer à l'hôpital de la Croix-Rousse. Son état est désespéré: toux continuelle, température vespérale dépassant 39°, amaigrissement, grosses lésions cavitaires bilatérales. Après un court séjour le malade meurt : juillet 1926.

OBSERVATION X

K... Boris, 27 ans.

Début de l'affection pulmonaire en mars 1925 par des petites hémoptysies, qui se répètent plusieurs fois au cours de l'année; atteinte légère de l'état général; pas d'amaigrissement. Signes fonctionnels peu importants : tous modérée, expectoration peu abondante.

Entre au Perron, le 16 janvier 1926.

Malade peu amaigri (62 kgs), au teint vif, apyrétique.

Cependant, à son entrée, le malade présente une légère poussée évolutive, température dépasse 38°, expectoration assez abondante (40 à 50 cc.), lésions pulmonaires à unilatéralité douteuse.

Infiltration certaine du sommet droit: craquements au niveau de la zone d'alarme; bruits adventices non constants à gauche.

A la radioscopie : Infiltration diffuse du sommet droit avec quelques légères pommelures sous-claviculaires.

Voile léger du sommet gauche qui s'éclaire mal à la toux.

Traitement du 2 février 1926 au 8 mai 1926 (7 gr.).

Accidents : 1° Apparition d'un érythème de type rubéolique avec température à 39°. Il a débuté sur la face antérieure du thorax et sur les bras pour se généraliser ensuite. Il a disparu en 48 heures.

2° Traces légères d'albumine pendant deux jours (3 mars 1926).

3° Stomatite de type herpétique localisée sur la face interne des joues, et sur la partie antérieure du sillon gingivo-

labial, qui a duré une dizaine de jours. On a interrompu le traitement pendant 15 jours.

A la fin, le malade est toujours apyrétique. L'expectoration consiste en quelques crachats plus muqueux que purulents. Les bacilles ont disparu de l'expectoration. Pas d'augmentation de poids.

De petites hémoptysies apparues pendant le traitement n'ont pas été influencées.

A droite, dans la zone d'alarme, on entend toujours les mêmes craquements.

A la radioscopie : Les pommelures sous-claviculaires droites ont disparu, le sommet s'éclaire un peu à la toux.

Le sommet gauche est clair.

OBSERVATION XI

B..., 27 ans, ajusteur.

Paludisme. Bronchite passagère en 1923.

Début en 1925, par une hémoptysie avec mauvais état général, dans le courant de 1925, le malade fait une dizaine d'hémoptysies qui le forcent à entrer à l'hôpital de Villefranche, puis au Perron le 8 février 1926.

A l'entrée : Malade asthénique, très amaigri (73 à 58 kgs), à température variant entre 37°2 et 38°5. Tousse et crache beaucoup (100 cc.).

Examen physique : Au sommet droit, signes de condensation parenchymateuse avec quelques craquements au niveau de la zone d'alarme; à gauche, mêmes signes de condensation fibreuse mais sans bruits adventices.

Radioscopie : Sommets uniformément gris, mais le gauche plus sombre.

Traitement par l'hyposulfite d'or le 22 février 1926.

Malade très indocile, renvoyé du sanatorium ayant reçu 5 gr. 60 du sel.

Accidents : Stomatite érythémateuse banale survenue après deux mois de traitement localisée au niveau des deux dernières molaires du maxillaire inférieure, d'une durée de 8 jours.

On reprend le traitement, mais quelques jours après, le ma-

lade se plaint de dysphagie: pharyngite banale avec laryngite limitée aux aryténoïdes sans lésions des cordes vocales.

Arrêt, puis reprise du traitement, qu'on est obligé de suspendre de nouveau à cause de semblables accidents.

Résultats : La température a baissé légèrement, elle oscille entre 37°2 et 37°8. L'expectoration a diminué de quantité : de 100 à 50 cc., mais pas de prise de poids. Aucune modification des signes physiques.

A signaler que le malade a fait une hémoptysie peu considérable qui n'a été aucunement influencée.

OBSERVATION XII

B..., 28 ans, garçon d'office.

Ancien paludéen, éthylique certain.

Début apparent de l'affection pulmonaire en octobre 1923 par un épisode aigu (point de côté, température).

A son entrée, le 21 décembre 1923 : Malade amaigri, au teint jaunâtre, toux modérée, avec expectoration abondante. Température à 38°.

Tuberculose ulcéro-caséeuse du poumon gauche. Atteinte discrète du poumon droit : quelques râles discrets de périssurite.

Souffle inconstant de la région mésocardiaque occupant le petit silence et probablement inorganique.

Le malade est amélioré par la cure sanatoriale : température normale, avec, cependant, petites poussées à 38°, reprise de 3 kgs, expectoration très réduite. Toujours les mêmes signes géodiques à gauche : cependant, les lésions semblent plus sèches.

Premier traitement par l'hyposulfite d'or du 3 novembre au 26 janvier, sans aucun accident.

Deuxième traitement recommencé le 13 août 1926 (5 gr. au mois de novembre).

Interrompu par une pharyngite banale et passagère qui a duré 5 à 6 jours; par une diarrhée légère (3 à 4 selles par jour), qui a persisté pendant une dizaine de jours.

Les signes généraux et fonctionnels sont inchangés.

Les signes physiques sont peu modifiés :

Large rétraction sous-claviculaire gauche, signes d'une grosse caverne presque asséchée.

A la radiographie : bloc dense occupant presque tout le poumon gauche troué d'une large image cavitaire. Le poumon droit tranche par son absolue clarté (sauf la présence de quelques traînées hilaires).

OBSERVATION XIII

G..., 28 ans, ébéniste.

Episode pulmonaire aigu en 1919, ayant nécessité deux mois d'alitement. Accès paludéens à Salonique.

Premiers symptômes d'une atteinte bacillaire en décembre 1923.

Entre au Perron le 18 juin 1924 : Malade très amaigri (perte de 12 kgs), touse et crache abondamment. Température oscillant entre 37°3 et 38°7. Tachycardie. Tension : 115/75. Diarrhée paroxystique : 4 à 5 selles par jour.

Signes physiques : Infiltration du poumon droit limitée au lobe supérieur. A gauche, lésions très étendues : en avant, sous la clavicule, cavité assez volumineuse mais relativement sèche, en arrière, râles humides, de volume variable, avec quelques gargouillements témoignant d'un ramollissement total avec pertes de substances multiples.

Examen radiologique : Pommelures disséminées dans le lobe supérieur droit. Image de spéléonque volumineuse à gauche, avec aspect en mie de pain dans le reste du champ pulmonaire. Grosse obscurité de la base.

Amélioration par la cure sanatoriale : Signes d'intoxication ont disparu. La température dépasse rarement 38°. Poids augmente de 6 kilogs, mais pas d'amélioration des signes physiques.

Un an après, apparaissent :

1° Des signes de pneumothorax spontané ;

2° Des lésions laryngées : ulcération des aryténoïdes et de la corde vocale gauche.

La température est de nouveau très élevée, l'état général mauvais.

Premier traitement par l'hyposulfite d'or, du 31 juillet 1925 au 21 décembre 1925 (8 gr.).

Accidents :

1° Après 0,45, le malade présente un exanthème scarlatiniforme, très prurigineux, localisé sur les avant-bras, les cuisses et les genoux; celui-ci disparaît en trois jours.

2° Le 17 août, quelques heures après l'injection de 0,20, élévation de température subite à 41°, accès dyspnéique intense avec légère cyanose; aucun phénomène pulmonaire surajouté.

Dans les urines : Gros disque d'albumine. Cette albumine est très acéto-soluble, ne précipite pas au tube d'Esbach. Dosage par la méthode diaphanométrique (Prof. Florence) : 1 gr. 50 0/00.

L'urine renferme, en outre, des traces d'acétone, mais on ne trouve pas de cylindres.

Trois jours après : traces d'albumine. Huit jours après : plus d'albumine.

Pas de modifications importantes : la température prend un type moins élevé, l'expectoration a temporairement diminué. Pas de changements des lésions pulmonaires, mais cicatrisation de l'ulcération de la corde vocale gauche.

On recommence un deuxième traitement, le 11 janvier 1926, mais l'état du malade s'aggrave de plus en plus. On est obligé dans le courant de février de l'interrompre. Au mois de mars, diarrhée séreuse très abondante, albuminurie massive, hypertrophie hépato-splénique, qui fait penser à une dégénérescence amyloïde. Le malade meurt le 2 mars après être sorti du service quelques jours auparavant.

OBSERVATION XIV (résumée)

G..., 17 ans, cultivateur.

Pleurésie droite à 12 ans. Début apparent de l'affection pulmonaire en avril 1925, par des hémoptysies répétées.

En janvier 1926, après une courte amélioration due à un séjour dans un sanatorium, signes généraux et fonctionnels très accusés. Apparition d'une fistule anale.

Entre au Perron le 28 mai 1926, pâle, très amaigri (46 kgs), anorexique, toussant et crachant beaucoup. Température très irrégulière, oscillant entre 38° et 40°; tension : 95/60.

Signes physiques : A gauche, signes récents d'infiltration apicale et à droite, lésions très étendues : signes cavitaires au sommet, gros râles humides jusqu'à la base.

A la radioscopie : Sommet gauche obscur ; à droite, images cavitaires dans le lobe supérieur. Dans le reste du champ pulmonaire, grosses pommelures.

Le malade mis au traitement reçoit 3 gr. sans accident. Mais devant la persistance des signes généraux et fonctionnels, on cesse le traitement. Le malade sort du service peu de temps après : il est mort au mois d'août 1926.

OBSERVATION XV (résumée)

B..., 16 ans.

Contaminé par sa mère bacillaire, morte au mois de juillet 1926. Evolution d'une forme très rapide de tuberculose.

En effet, au mois d'août 1926, malade pâle, ayant perdu 5 kgs (poids 38 kgs 300), restant alité, anorexique à température très élevée (38°5-39°), à tension de 100/60, présentant les signes physiques d'une tuberculose caséuse broncho-pneumonique rapidement extensive.

Le malade ne reçoit que 1 gr. 30 d'hyposulfite. On cesse le traitement à cause de la fatigue considérable amenée par chaque injection. Le malade meurt d'ailleurs le 26 octobre 1926.

OBSERVATION XVI (résumée)

T..., 32 ans.

Début apparent de l'affection en septembre 1925. 3 mois plus tard, épisode pulmonaire aigu avec température à 40°. Depuis cette époque, la température n'est jamais descendue au-dessous de 38°2.

A son entrée, malade très amaigri (perte de 14 kilogs en 8 mois), présentant des signes d'intoxication : sueurs nocturnes, tachycardie, anorexie, expectoration très abondante. La température atteint fréquemment 40°. Signes pulmonaires bilatéraux : ramollissement de tout le lobe supérieur droit. A gauche, signes cavitaires très accentués, nombreux râles humides descendant jusqu'à la pointe de l'omoplate. Tuberculose ulcéro-caséuse très avancée.

Malgré cet état, on commence un traitement à l'hyposulfite d'or, le 5 mars 1926. Le malade reçoit 2 gr. 20 sans les réactions qu'on aurait pu craindre à cause de son état. On cesse à ce moment, car le malade évolue rapidement vers une terminaison fatale : la température est de plus en plus irrégulière, la cachexie s'accuse de plus en plus. Mort le 2 avril.

CONCLUSIONS

I. — L'hyposulfite double d'or et de sodium est un sel blanc, cristallisable, soluble dans l'eau, très diffusible, qui se dissocie, en solution aqueuse, sans donner naissance à des ions or libres.

II. — Il a été introduit par Holger Møllgaard, dans le traitement de la tuberculose pulmonaire.

III. — La dose toxique (injection sous-cutanée), amenant des accidents graves chez le cobaye, est d'environ 0 gr. 08 par kilogramme. La dose thérapeutique de 0 gr. 02 par kilogramme, indiquée par Møllgaard, est trop élevée : elle détermine chez l'animal sain, comme chez l'homme, des accidents rénaux graves.

IV. — L'action bactéricide *in vitro* de l'hyposulfite d'or, ne semble pas aussi considérable que l'annonçait Møllgaard ; ses effets sur la tuberculose expérimentale des Rongeurs, n'ont pu être retrouvés par d'autres expérimentateurs (Arloing, Bang, Calmette, Sweany).

V. — Son mode d'emploi en thérapeutique, doit évoluer vers l'usage des doses faibles. Nous avons adopté la technique suivante : injections intraveineuses de 0 gr. 125 trois fois par semaine, jusqu'à concurrence de 8 grs. pour une cure d'environ quatre mois. Une telle cure peut être renouvelée plusieurs fois, avec un intervalle de un ou deux mois entre chacune d'elles.

En suivant cette technique, les accidents sont minimes.

VI. — Il importe, avant de commencer la cure, comme au cours du traitement, de vérifier l'intégrité des appareils d'élimination.

VII. — Sur 18 malades traités avec cette méthode :

- a) 13 ont reçu un traitement complet ;
 - 5 ont été très nettement améliorés ;
 - 3 ont été améliorés temporairement ;
 - 5 n'ont pas été influencés.
- b) 5 n'ont reçu qu'un traitement incomplet ;
 - 3 à cause de l'évolution rapide qui n'a pas été enrayée ;
 - 2 à cause des accidents rénaux provoqués.

VIII. — L'amélioration constatée a consisté dans une augmentation de poids, une régularisation de la température, une diminution de la quantité de l'expectoration, une régression des signes physiques et parfois des signes radiologiques.

IX. — L'hyposulfite double d'or et de sodium nous a paru indiqué chez les sujets jeunes, récemment infectés, dont les lésions sont rapidement évolutives et bilatérales. De tels malades peuvent être sauvés par cette méthode et par aucune autre à ce jour.

X. — Les contre-indications absolues paraissent être :

L'existence de lésions rénales, hépatiques ou cardiaques ;

La sénilité et l'existence de lésions pulmonaires trop avancées.

<i>Vu :</i>	LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
LE DOYEN,	ARLOING.
JEAN LEPINE.	

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 22 Novembre 1926.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
GHEUSI.

BIBLIOGRAPHIE

- F. ARLOING et L. THÉVENOT. — Action de la Sanocrysine sur les Bacilles tuberculeux en cultures homogènes de S. Arloing. *Communication à la Société d'Etudes scientifiques de la Tuberculose* (séance du 11 décembre 1926).
- BANG (Oluf.). — The action of gold salts in experimental tuberculosis. Analyse de Ugeskrift for Løger dans *Br. Med. Journ.*, 13 juin 1925, p. 1096.
- Sanocrysine und experimentale Tuberkulose. *Zeits. für Tuberk.*, B. XLIV, H. 4, 1926, p. 298.
- BEGTRUP HANSEN. — Klinische Versuche mit Sanocrysin Behandlung bei Lungentuberkulose. *Forts. der Therapie*, 1925, H. 12, p. 393.
- BARD (L.). — Des formes cliniques de la tuberculose pulmonaire. *Congrès français de Médecine*, Montpellier, 1893.
- BERNARD (Léon). — Etude résumée d'une série de cas de tuberculose pulmonaire traités par le thiosulfate d'or et de sodium. *Revue de la Tuberculose*, mars-avril 1925, n° 2.
- BEZANÇON. — Le livre de Möllgard sur la Chimiothérapie de la tuberculose et le traitement par la Sanocrysine. *La Médecine*, n° 8, mai 1925.
- Essai de traitement de la tuberculose pulmonaire par le thiosulfate d'or. *Revue de la Tuberculose*, mars-avril 1926, n° 2.
- BIE. — Sanocrysin in tuberculosis. *Acta Médica Scandinavica*, 11 fév. 1926. Analysé dans *Br. Med. Journ. Epitome*, 17 av. 1926, p. 69.
- Ugeskrift for Løger, 19 novembre 1925. Analyse dans *Br. Méd. Journal Epitome*, 6 janvier 1926.

- BURNAND et GILBERT. — Communication à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris. *Bulletin* du 15 juillet 1926.
- CALMETTE. — L'infection bacillaire et la tuberculose. Masson 1925.
- CALMETTE, NÈGRE et BOQUET. — Expériences relatives à l'action de la Sanocrysin sur le bacille tuberculeux et la tuberculose expérimentale des Rougeurs. *Revue de la Tuberculose*, mars-avril 1926, n° 2.
- CZERNY et OPITZ. — Sanocrysin erfahrungen in der Universitätskinder klinische in Berlin. *Deutsch. Méd. Woch.*, 22 janv. 1926, p. 136.
- FABER (K.). — Sanocrysin behandlung der Tuberkulose. *Kl. Woch.*, 17 décembre 1925, n° 51, p. 24-29.
- Treatment of phtisis with Sanocrysin. *The Lancet*, 11 juillet 1925, p. 62.
 - Sanocrysin treatment of tuberculosis. Ugeskrift for Læger, 26 mars 1925, analysé. *Br. Méd. Journal Epitome*, 9 mai 1925, n° 470.
 - Dangers of Sanocrysin treatment. *Br. Méd. Journal*, 22 août 1925, p. 352.
 - Traitement de la tuberculose pulmonaire par la Sanocrysin. *Revue de Phtisiologie médico-sociale*, 1925, n° 5, p. 315.
- FELDT. — Chemotherapeutische Versuche mit Gold. *Kl. Woch.*, 3 février 1926, n° 8, p. 299.
- FERNBACH et RULLIER. — Comparaison entre l'action de la Sanocrysin et de la tuberculine sur les cobayes sains et tuberculeux. *Revue de la Tuberculose*, mars-avril 1926, n° 2.
- FOURNIER et MOLLARET. — C. R. de l'Académie des Sciences, décembre 1925, tome CLXXXI, p. 943.
- C. R. Société Biologie, 6 mars 1926, p. 576.
 - C. R. Société Biologie, 21 septembre 1926, p. 657.
- FRANDSEN (Jhs). — Untersuchungen ueber Goldausscheidung bei mit Sanocrysin behandelten Patienten mit Lungen-tuberkulose. *Acta tuberculosea Scandinavica*, vol. 1, fasc. 3, 1925.
- FRIEDMANN, KWANIEWSKI, DEICHER. — Behandlungsergebnisse mit Sanocrysin bei Tuberkulose. *Deutsch. Méd. Woch.*, 22 janv. 1926, n° 4, p. 138.

- GARIN, IMBERT et ROUSSET. — Un cas de tuberculose pulmonaire avancée traitée par le thiosulfate d'or et de sodium. *Lyon Médical*, 11 avril 1926.
- Un nouveau cas de tuberculose pulmonaire évolutive traitée par le thiosulfate d'or et de sodium. *Lyon Médical*, 9 mai 1926.
- GRAVESEN. — Sanocrysin in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Acta tuberculosea Scandinavica*, vol. I, fasc. 4, 1925, p. 326.
- The Tubercle, n° VI, 6 mars 1925, p. 265.
- HANSEBORG (H.). — Untersuchungen ueber Zirkulation, Ausscheidung und ablagerung des Goldes mit Sanocrysin-Behandlung. *Acta tuberc. Scandinavica*, vol. I, fasc. 3, p. 255.
- Excretion of Sanocrysin. Ugeskrift for Læger, 20 août 1925 analysé. *Br. Méd. Journal Epitome*, 30 octobre 1925.
- JANSEN et WEBER. — Die Behandlung der Lungentuberkulose mit Sanocrysin. *Kl. Wochens.*, 25 juin 1926.
- KRAUS, CZERNY, FRIEDMANN. — Die Klinische Anwendung der Sanocrysin. *Deutsch. Méd. Woch.*, 22 janvier 1926, n° 4, p. 134.
- KLEMPERER. — Sanocrysin-behandlung bei Lungentuberkulose. *Deutsch. Méd. Woch.*, 29 janvier 1926, n° 5, p. 186.
- LE BLANC. — Ueber die Wirkung der Sanocrysin. *Münch. Med. Woch.*, 19 février 1926, n° 8, p. 313.
- LEVADITI et NICOLAU. — C. R. de l'Académie des Sciences, 1925, t. CLXXXI, p. 163.
- Action thérapeutique de l'hyposulfite double d'or et de sodium dans les spirilloses et les spirochétoses. *C. R. Société Biologie*, 19 décembre 1925, p. 1571.
- MÖLLGAARD (H.). — Chemotherapy of Tuberculosis. *Arnold Busk Kjobenhaven*, 1924.
- Ueber die experimentellen grundlagen für die Sanocrysin-behandlung der Tuberkulose in Beihefte zur Zeitschrift für Tuberkulose, n° 20, 1925.
- The theoretical basis of the Sanocrysin-treatment of tuberculosis. *Br. Méd. Journal*, 1925, 4 avril, p. 643.

- NEUFELD. — Ueber die experimentellen grundlagen der Sanocrysintherapie. *Deuts. Méd. Woch.*, 22 janvier 1926, n° 4, p. 133.
- NEUMANN. — Tidsskrift for den Norske Lægeforening, 15 mars 1925 analysé : *Br. Méd. Journal Epitome*, 9 mai 1925, p. 84.
- NICOLAYSEN. — Sanocrysin in pulmonary chronic tuberculosis. Tidsskrift f. d. Norske Lægef., 1^{er} juin 1925, analysé : *Br. Méd. Journal Epitome*, 8 août 1925.
- PERMIN. — Ueber Sanocrysin behandlung von Schwerer Tuberkulose mit kleinen Anfangsdosen. *Acta tuberculosa Scandinavica*, vol. 1, fasc. 4, 1925, p. 306.
- PFEFFER. — Réunion de Médizinische Gesellschaft Düsseldorf du 23 mars 1926. *Kl. Woch.*, 11 juin 1926, n° 24, p. 1106.
- Sanocrysin Behandlung bei Lungentuberkulose. *Kl. Woch.*, 9 juillet 1926, n° 28, p. 1261.
- POIX. — Le traitement chimiothérapique de la tuberculose pulmonaire. *Presse Médicale*, 3 juin 1925, n° 44.
- RIST. — Essais de traitement de la tuberculose par l'aurothiosulfate de soude. *Revue de la Tuberculose*, mars-avril 1926, n° 2.
- SAYÉ. — Résultats obtenus dans le traitement de la tuberculose pleuropulmonaire de l'adulte par la Sanocrysin. *Revue de la Tuberculose*, mars-avril 1926, n° 2.
- SCHEEL (O.). — Tidssk. for den Norske Lægeforening, 15 mars 1925, p. 289, analysé : *Br. Méd. Journal Epitome*, 9 mai 1925, p. 472.
- SECHER. — Die Behandlung der Tuberkulose mit Sanocrysin und Serum nach Möllgaard. *Beih. zur Zeits. f. Tuberk.*, n° 20, 1925.
- Les indications du sérum dans le traitement par la Sanocrysin. *Ugeskrift for Læger*, 30 avril 1925, p. 437. anal. *Br. Méd. Journal Epitome*, 15 août 1925.
- SERGEANT. — Le traitement de la tuberculose pulmonaire par la Sanocrysin. *Revue de la Tuberculose*, mars-avril 1926, n° 2.
- STOEHELIN. — Sanocrysin bei Lungentuberkulose. *Schweiz. Med. Woch.*, 13 mars 1926, p. 217.

SWEANY et WASICK. — The effect of Sanocrysin on the tubercle bacille in vitro. *The Am. Rev. of tuber.*, vol. XII, n° 4, p. 316, décembre 1925.

ULRICI. — Sanocrysin behandlung der Tuberkulose. *Kl. Woch.*, 5 mars 1926, p. 398.

WÜRTZEN. — Recherches sur les effets de la Sanochrysine et sur sa valeur thérapeutique dans la tuberculose pulmonaire. *Levin et Munskgaard*, Copenhague, juillet 1926.

The gold treatment of tuberculosis :

1) Preliminary report by the medical research council. *Br. Med. Journal*, 18 avril 1925, p. 735.

2) Secund report. *Br. Med. Journal*, 24 juillet 1926, p. 158.

TABLE DES MATIERES

Introduction.....	7
-------------------	---

Première Partie.

Etude chimique et expérimentale de l'hyposulfite double d'or et de sodium.....	11
--	----

Chapitre Premier.— L'hyposulfite double d'or et de sodium	11
---	----

I. Ses propriétés physiques et chimiques....	11
--	----

II. Sa toxicité.....	15
----------------------	----

III. Son élimination	18
----------------------------	----

IV. Sa répartition dans l'organisme	19
---	----

Chapitre II. — L'action de l'hyposulfite double d'or et de sodium sur l'organisme tuberculeux.....	24
--	----

I. Les travaux et les théories de Möllgaard ..	24
--	----

II. Les recherches ultérieures	30
--------------------------------------	----

Deuxième Partie.

L'hyposulfite double d'or et de sodium et le traitement de la tuberculose pulmonaire	39
--	----

Chapitre Premier.— Le mode d'emploi du médicament. La conduite du traitement	39
---	----

I. L'introduction du médicament dans l'organisme.....	39
---	----

II. Son mode d'emploi dans le traitement de la tuberculose pulmonaire.....	41
1) Les premiers essais	41
2) Les modifications successives de la posologie.....	43
3) La méthode des petites doses longtemps continuées	46
Chapitre II. — Les résultats de nos essais de traitement.....	50
I. Les conditions du traitement	50
II. Etude synthétique des résultats.....	54
Chapitre III.— Les réactions et les accidents....	69
I. Le shock.....	70
II. Les autres accidents.....	73
1) Accidents immédiats	73
2) Accidents tardifs	74
Chapitre IV.— Les indications et contre-indica- tions du traitement.....	84
Observations	88
Conclusions	107
Bibliographie.....	110
